

DAS NEPHROTISCHE SYNDROM

Klinische - histologische - immunfluoreszenz-
optische Verlaufsbeobachtung sowie Verhalten
unter verschiedenen Therapieformen über 4 Jahre

von

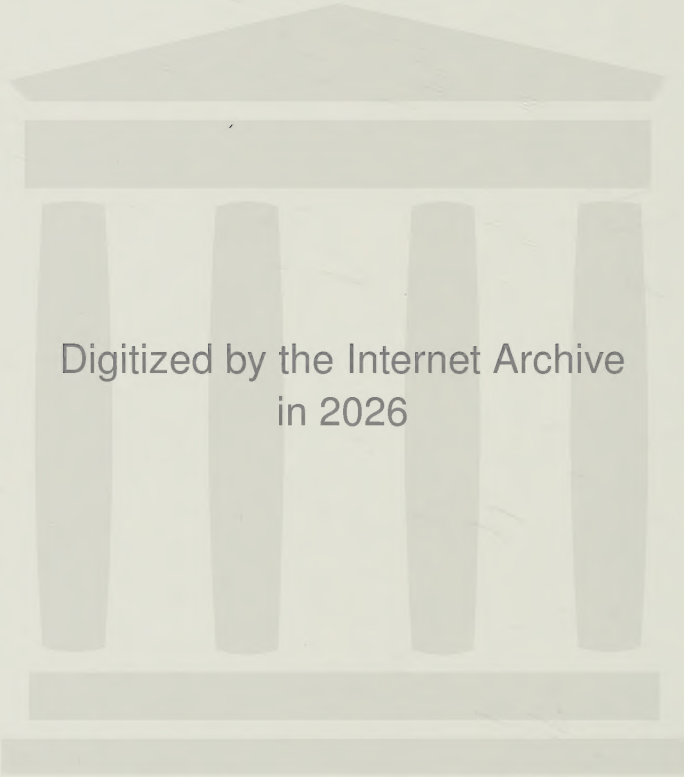
Gottlieb Merkel

aus

Beerbach

1979

1980 Nr 82



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der IV. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Professor Dr. U. Gessler

DAS NEPHROTISCHE SYNDROM

Klinische - histologische - immunfluoreszenz-
optische Verlaufsbeobachtung sowie Verhalten
unter verschiedenen Therapieformen über 4 Jahre

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg



vorgelegt

von

Gottlieb Merkel

aus

Beerbach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Schulz

Korreferent: Prof. Dr. L. Horbach

Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 1979

Inhalt	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Fragestellung</u>	2
III. <u>Methodisches Vorgehen</u>	3
IV. <u>Eigene Untersuchung und Ergebnisse</u>	5
1. <u>Beobachtungszeitraum</u>	5
2. <u>Verteilung der Glomerulonephritisformen bei 66 untersuchten Patienten</u>	5
3. <u>Anzahl der durchgeführten Nierenpunktionen</u>	6
4. <u>Gegenüberstellung der histologischen und immunhistologischen Befunde</u>	6
4.1. Minimalveränderungen	6
4.2. (Peri-) Membranöse Glomerulonephritis	7
4.2.1. Definition	7
4.2.2. Eigene Ergebnisse	8
4.3. Fokal - segmental - sklerosierende Glomerulonephritis	9
4.3.1. Definition und Beschreibung	9
4.3.2. Eigene Ergebnisse	10
4.4. Membrano - proliferative Glomerulonephritis	11
4.4.1. Definition	11
4.4.2. Eigene Ergebnisse	11
4.5. Endokapillär - proliferative Glomerulonephritis	12
4.5.1. Definition	12
4.5.2. Eigene Ergebnisse	12
4.6. Mesangial - proliferative Glomerulonephritis	13
4.6.1. Definition	13
4.6.2. Eigene Ergebnisse	13
4.7. Nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritisformen	13
4.8. Histologisch nicht eindeutige Glomerulonephritisformen	15

	Seite
4.9. Lupus erythematodes visceralis - Nephritis	16
4.9.1. Definition	16
4.9.2. Eigene Ergebnisse	17
4.10. Diabetische Glomerulosklerose	17
4.10.1. Definition	17
4.10.2. Eigene Ergebnisse	18
4.11. Nierenamyloidose	18
5. <u>Klinik des Nephrotischen Syndroms</u>	19
5.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	19
5.2. Anginen in der Anamnese	21
5.3. Ödeme	21
5.4. Hypertonie	22
5.5. Proteinurie	22
5.6. Gesamteiweiß im Serum	23
5.7. Eiweißelektrophorese im Serum	23
5.8. Hämaturie	23
5.9. Hyperlipidämie	24
5.10. Lipidelektrophorese	24
5.11. Blutgerinnung	25
5.11.1. Fibrinogen	25
5.11.2. Thrombelastogramm (TEG)	25
5.11.3. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	26
5.11.4. Calcium - Thromboplastinzeit (Quick)	26
5.12. Serologische Untersuchungen	26
5.12.1. Antistreptolysintiter	26
5.12.2. Rheumafaktoren	26
5.12.3. Lupus erythematodes - Diagnostik	27
5.12.4. Komplement im Serum (C ₃)	27
5.13. Nierenleistung	27
5.13.1. Serumkreatinin	27
5.13.2. Endogene Kreatininclearance	28

6.	<u>Vergleichende Untersuchungen zwischen Glomerulonephritiden mit dem Leitsymptom Nephrotisches Syndrom, Proteinurie und Hämaturie</u>	28
6.1.	Mittelwerte von Gesamteiweiß im Serum und Eiweißelektrophorese	29
6.2.	Mittelwerte von Cholesterin und veresterten Fettsäuren	30
6.3.	Blutgerinnung	30
6.3.1.	Thrombelastogramm	30
6.3.2.	Partielle Thromboplastinzeit und Calcium - Thromboplastinzeit	30
7.	<u>Vergleich der Klinik zwischen perimembranöser, fokal - segmental - sklerosierender und membrano - proliferativer Glomerulonephritis</u>	31
7.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	32
7.2.	Ödeme	32
7.3.	Hypertonie	33
7.4.	Proteinurie	34
7.5.	Gesamteiweiß im Serum und Eiweißelektrophorese	34
7.6.	Hämaturie	35
7.7.	Hyperlipidämie	35
7.8.	Komplement im Serum (C_3)	36
7.9.	Nierenleistung	36
7.9.1.	Serumkreatinin	36
7.9.2.	Kreatininclearance	37
8.	<u>Klinische Verlaufsbeobachtung unter verschiedenen Therapieformen beim Nephrotischen Syndrom</u>	37
8.1.	Therapeutisches Vorgehen	38
8.2.	Verlaufsbeobachtung unter Therapie	39

	Seite
8.3. Verschlechterung der Nierenfunktion	40
8.4. Todesfälle in der Verlaufsbeobachtung	41
8.5. Therapieergebnisse beim Nephrotischen Syndrom unter Verlaufsbeobachtung bis zu 60 Monaten	41
8.5.1. Minimalveränderungen	41
8.5.2. Perimembranöse Glomerulonephritis	41
8.5.3. Fokal - segmental - sklerosierende Glomerulonephritis	42
8.5.4. Membrano - proliferative Glomerulonephritis	44
8.5.5. Endokapillär- und mesangial - proliferative Glomerulonephritis	45
8.5.6. Nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritisformen	45
8.5.7. Histologisch nicht eindeutige Glomerulonephritisformen	45
8.5.8. Lupus erythematoses - Nephritis	46
8.5.9. Diabetische Glomerulosklerose	46
8.5.10. Nierenamyloidose	46
8.5.11. Patienten ohne histologische Diagnose	47
9. <u>Änderung des Histologie - Immunhistologiebefundes unter Therapie des Nephrotischen Syndroms</u>	47
V. <u>Diskussion der Ergebnisse</u>	48
1. <u>Bewertung der Histologie- und Immunhistologiebefunde</u>	48
2. <u>Bewertung von Klinik und Therapieansprechen bei Nephrotischem Syndrom</u>	49
VI. <u>Zusammenfassung</u>	57
VII. <u>Anhang</u>	
1. Tabellen 4 bis 60	
2. Abbildungen 2 bis 55	

I. EINLEITUNG

Mit der 1950 von IVERSEN und BRUN eingeführten perkutanen Nierenpunktion besitzen wir heute eine Untersuchungsmethode, die uns neben der klinischen auch die histologische Diagnosestellung einer Glomerulonephritis ermöglicht. Doch bestehen zum Teil erheblich unterschiedliche histologische Klassifizierungen (13, 25, 26, 47, 88). Wir halten uns im weiteren an die von Professor Dr. THOENES W., Mainz, vorgeschlagene Nomenklatur (87, 88). Sie geht vom histologischen Bild, der Morphe, aus, berücksichtigt die Erscheinungen der Entzündungslehre, läßt jedoch chronologische Aspekte außeracht.

Bei der Pathogenese der Glomerulonephritis spielen immunologische Vorgänge eine große Rolle (10, 12, 26, 32, 41, 64). Im Nachweis von Immunglobulinen und Komplement mit Hilfe der Immunfluoreszenzmikroskopie besteht eine Möglichkeit der weiteren Differenzierung (1, 65, 68, 78).

Auch über die Therapie beziehungsweise deren Erfolg besteht keine Einigkeit. Es werden Kortikosteroide, Indometacin, Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Azathioprin und Chlorambuzil) und Heparin, einzeln oder in Kombination, vorgeschlagen. Neben Erfolgen wird immer wieder über die Wirkungslosigkeit dieser Behandlungsverfahren berichtet (8, 9, 20, 21, 40, 82, 83, 84).

Bei der Klinik der Glomerulonephritiden stehen 3 Hauptsymptome im Vordergrund: Hämaturie, Proteinurie und Hypertonie. Im weiteren werden nur Patienten mit einem Nephrotischen Syndrom berücksichtigt, das heißt mit einer Proteinurie von 3 g/Tag und mehr (gemessen nach der Biuretmethode).

II. FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, folgende Fragen zu beantworten:

- 1) Welche histologischen Glomerulonephritisformen liegen bei den Patienten der 4. Medizinischen Klinik Nürnberg dem Nephrotischen Syndrom zugrunde?
- 2) Besteht Übereinstimmung zwischen den histologischen und immunfluoreszenzmikroskopischen Befunden?
- 3) Welche typischen klinischen Befunde lassen sich beim Nephrotischen Syndrom erheben?
- 4) Kann aus den klinischen Befunden auf eine histologische Glomerulonephritisform geschlossen werden?
- 5) Wie hoch sind die Erfolge einer spezifischen Therapie bei der Glomerulonephritis mit Nephrotischem Syndrom?
- 6) Sind aus der histologischen Diagnose Konsequenzen für die Therapie zu ziehen?

III. METHODISCHES VORGEHEN

Die Krankengeschichten von 73 Patienten wurden für eine retrospektive Studie ausgewertet. Zur Abklärung eines Nephrotischen Syndroms war zwischen November 1972 und November 1976 bei diesen Patienten mindestens eine perkutane Nierenbiopsie durchgeführt worden. Es wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen bei Aufnahme in die 4. Medizinische Klinik Nürnberg ein Nephrotisches Syndrom vorlag. Patienten, die bereits vor der Biopsie behandelt wurden bzw. kein Nephrotisches Syndrom mehr aufwiesen, konnten in die Studie nicht aufgenommen werden.

Bei 66 Patienten war eine Beurteilung und Diagnose der Punktate möglich. Bei 7 Fällen war zu wenig oder ungenügend konserviertes Material zur Auswertung gekommen. Diese 7 Fälle ohne histologische Diagnose werden bei der Auswertung des Therapieverlaufes als gesonderte Gruppe mit einbezogen. Alle Punktate wurden von Professor Dr. THOENES W., Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Mainz, histologisch untersucht. Der größere Teil der Biopsien wurde zusätzlich von Privatdozent Dr. THOENES G. H. am Immunbiologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik München immunfluoreszenzmikroskopisch ausgewertet. Bei zuwenig histologischem Material war auf die immunhistologische Untersuchung zugunsten der Histologie verzichtet worden. Ein Teil der Patienten war bereits vor 1972 erstbiopsiert worden. Erst seit 1972 wird eine immunfluoreszenzmikroskopische Befundung durchgeführt.

Alle Präparate wurden 1977 von Professor Dr. THOENES W. und Privatdozent Dr. THOENES G. H. nachbefundet.

Die Auswertung der Krankengeschichten erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr. HORBACH am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg mit computergerechten Fragebögen. Neben Alter, Geschlecht, kurzer Anamnese, klinischem Befund und den wichtigsten laborchemischen Parametern werden Histologie- und Immunfluoreszenzbefund sowie die Verlaufsbeobachtung unter verschiedenen Therapieformen berücksichtigt.

Die klinischen Befunde beim Nephrotischen Syndrom werden zum Teil mit Befunden von Patienten mit Glomerulonephritis verglichen, bei denen die Proteinurie (unter 3 g/Tag) bzw. die Hämaturie im Vordergrund steht. Diese Patienten, 12 mit Proteinurie und 17 mit Hämaturie sind von 1972 bis 1977 an der 4. Medizinischen Klinik Nürnberg behandelt worden (46). Der Vergleich wird bei Gesamteiweiß, Eiweißelektrophorese, Cholesterin, Fettsäuren und Blutgerinnung durchgeführt.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNG UND ERGEBNISSE

1. Beobachtungszeitraum

Bei 72 Patienten ist eine Verlaufsbeobachtung der klinischen Symptomatik möglich. Der Zeitraum zwischen zwei Verlaufsuntersuchungen schwankt zwischen 1 und 60 Monaten. Die durchschnittliche Kontrolluntersuchung erfolgt nach 9,2 Monaten. Insgesamt werden bei den 72 Patienten (ohne Aufnahmeuntersuchung) 188 Kontrollen durchgeführt.

2. Verteilung der Glomerulonephritisformen bei 66 untersuchten Patienten

Die Verteilung der verschiedenen histologischen Glomerulonephritisformen bei den 66 histologisch untersuchten Patienten zeigt Tab. 1

Tab. 1

Verteilung der histologischen Formen der Glomerulonephritis mit Nephrotischem Syndrom (bei 66 Patienten)

Histologische Form	Patientenzahl	prozentualer Anteil	Zahl der Männer	Zahl der Frauen
Minimalveränderungen	4	6	2	2
perimembranöse Glomerulonephritis	18	27,3	14	4
fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis	13	19,7	7	6
membrano-proliferative Glomerulonephritis	10	15,2	4	6
Endokapillärproliferative Glomerulonephritis	2	3	1	1
mesangial-proliferative Glomerulonephritis	1	1,5	1	-
nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritis	3	4,5	2	1
nicht eindeutige Glomerulonephritis	7	10,6	2	5
Lupus erythematodes-Nephritis	3	4,5	-	3
Diabetische Glomerulosklerose	2	3	2	-
Nierenamyloidose	3	4,5	2	1

Bei den nicht mehr klassifizierbaren Formen lassen die fortgeschrittenen Veränderungen in den Glomeruli eine Diagnose des ursprünglichen Prozesses nicht mehr zu. Bei den 7 nicht eindeutigen Fällen ist eine Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe nicht möglich. In 7 Fällen liegt, wie bereits erwähnt, keine histologische Diagnose vor.

3. Anzahl der Punktionen

Die 73 untersuchten Patienten wurden in der 4. Medizinischen Klinik Nürnberg perkutan nierenbiopsiert. Bei 66 Patienten reichte der Punktionszylinder zur histologischen Befundung aus. In 18 Fällen wurde eine Rebiopsie durchgeführt, bei 4 davon wurde zweimal kontrolliert. Eine Übersicht über die durchgeführten Punktionen zeigt Tab. 4.

4. Gegenüberstellung der histologischen und immunhistologischen Befunde

Die histologische Klassifikation wird benötigt, um bei der Besprechung der klinischen Befunde die Patienten nach der Nierenhistologie in Gruppen einteilen zu können. Es werden deshalb zunächst die histologischen den immunhistologischen Befunden gegenübergestellt.

4.1 Minimalveränderungen

Minimalveränderungen treten bei unseren Patienten in 6 % auf (4 Patienten, darunter nur 1 Kind). Zur Abgrenzung der Minimalveränderungen gegen Frühstadien der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis wird vom Histologen Steroidsensibilität gefordert (87, 88).

Die Steroidsensibilität erklärt auch unsere geringe Fallzahl zu anderen Untersuchungen (19, 21, 65, 79); denn die meisten bereits anbehandelten Patienten weisen bei Klinikaufnahme kein Nephrotisches Syndrom mehr auf. Sie erfüllen somit nicht mehr die Kriterien, die für die Aufnahme in die Studie angesetzt wurden.

Bei einem Fall finden sich histologisch keine lichtmikroskopischen Veränderungen. Mäßig verbreiterte Mesangialregionen neben geringgradiger Basalmembranverdickung zeigen die übrigen 3 Patienten. Immunfluoreszenzmikroskopisch sind 3 Biopsien untersucht worden. Eine ist negativ, die beiden anderen zeigen zarte Anfärbung von IgG, IgM und Komplement ohne eindeutige Zuordnung zu bestimmten Strukturen. Der Immunhistologe kommt in allen Fällen auch zu der Diagnose Minimalveränderungen. Die Verteilung der Immunglobuline in den Glomeruli bei Minimalveränderungen zeigt Tab. 5.

4.2 (Peri-) Membranöse Glomerulonephritis

4.2.1 Definition

Bei der perimembranösen Glomerulonephritis liegt eine systematische Ablagerung von Immunpräzipitaten, bestehend aus IgG und Komplement, an der Außenseite der Basalmembran vor. Die Basalmembran wird dadurch vorgewölbt und verbreitert. Im Vergleich zu den Membranveränderungen bleibt die mesangiale Beteiligung gering (87, 88).

4.2.2 Eigene Ergebnisse

Im unserem Krankengut ist die perimembranöse Glomerulonephritis mit 27,2 % am häufigsten vertreten (18 Fälle, davon 14 Männer, 4 Frauen). Bei 15 Patienten findet sich eine typische Histologie verschiedener Schweregrade. Die Basalmembran ist diffus verbreitert und kapselwärts vorgebuckelt oder feingezähnelte bzw. perlschnurartig konfiguriert. Das Mesangium ist überwiegend unauffällig, teilweise auch unterschiedlich stark verbreitert. Die Matrixvermehrung steht im Vordergrund. Bei starker Kapillareinengung liegen Adhärenzen mit sektorförmiger Kapselverdickung vor. Schwere Verläufe zeigen Glomerulusverödungen.

3 Fälle weisen atypische Befunde auf. Die Histologie zeigt in einem Fall eine segmental akzentuierte perimembranöse Glomerulonephritis, beim zweiten eine atypische Basalmembranverbreiterung mit wellenförmigen Konturen und vereinzelter stellenweiser Zähnelung, beim dritten neben typischem Befund eine deutliche segmentale Sklerosierungstendenz.

Bei 15 Patienten sind die Biopsien immunhistologisch untersucht worden. Davon zeigen 12 den typischen, 3 den beschriebenen atypischen Histologiebefund. Ein charakteristisches immunhistologisches Muster findet sich bei 11 Patienten in der Gruppe mit den histologisch eindeutigen Befunden (40, 86). Granuläre Depots unterschiedlicher Intensität und Größe sind perlschnurartig an der kapselwärtigen Seite der Kapillarschlingen angeordnet.

Basalmembranflachschnitte zeigen teppichartige Muster. Die Depots bestehen vorallem aus IgG und Komplement. Alle Glomeruli sind diffus betroffen (siehe Tab. 6). Bei dem Fall ohne Übereinstimmung mit der histologisch eindeutigen Diagnose ist IgG und Komplement nachweisbar, jedoch nicht in perimembranöser Anordnung.

Die Diagnose der 3 histologisch atypischen perimembranösen Glomerulonephritisformen wird auch durch die Immunfluoreszenzmikroskopie bestätigt. Perimembranöse Muster finden sich bei zwei Patienten in segmentaler Akzentuierung, beim dritten zusammen mit vereinzelter linearer IgG-Darstellung der Basalmembran.

Die immunhistologischen Muster bei 15 Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis sind in Tab.6 dargestellt.

4.3 Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis

4.3.1 Definition und Beschreibung

Bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis finden sich neben normal aussehenden Glomeruli herdförmige, meist auf einzelne Lappchen begrenzte Veränderungen mit Verbreiterung der Mesangien, Übergreifen proliferierender Prozesse auf die Kapsel, Schlingenverödung und Einlagerung hyaliner Substanzen (13, 88). Doch läßt sich in der unverändert erscheinenden Glomeruli eine zur Norm signifikant erhöhte Proliferation der Zellen nachweisen (14), außerdem eine leichte Matrixvermehrung in den Mesangien (88). Der Prozeß läuft somit nicht herdförmig, sondern diffus in unterschiedlicher Ausprägung ab.

4.3.2 Eigene Ergebnisse

Eine fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis liegt in 19,6 % bei unseren Patienten dem Nephrotischen Syndrom zugrunde (13 Patienten, davon 7 Männer und 6 Frauen).

Bei 11 Patienten zeigen die Biopsien den typischen Histologiebefund in stets segmentaler Betonung. 8 dieser Fälle sind durch Immunfluoreszenzmikroskopie untersucht worden. Bei 7 wird die histologische Diagnose bestätigt. Es finden sich typische Veränderungen (44, 70). Neben negativen Abschnitten werden IgM- und Komplement-positive Bezirke in segmentaler Anordnung nachgewiesen, ohne Bindung an bestimmte Strukturen. Bei einem Punktat ist keine Übereinstimmung mit der Histologie vorhanden. Es zeigt diffus IgG- und Komplementablagerung in feingranulärer Art, teils perimembranös, teils nicht sicher entscheidbar.

Histologisch sind zwei Fälle als fraglich beurteilt. Mesangiale Veränderungen mit vereinzelter leichter Sklerosierung in segmentaler Betonung weist einer auf. Der Immunfluoreszenzbefund ist dagegen für eine fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis typisch. Um diffus verteilte, segmental betonte sklerosierende Prozesse handelt es sich beim Zweiten. Die Immunhistologie bringt hier keine eindeutige Aussage. Es findet sich Komplement in linearer diffuser Anordnung.

Die immunhistologischen Muster bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis zeigt Tab. 7.

4.4 Membrano-proliferative Glomerulonephritis

4.4.1 Definition

Bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis stehen membranöse und proliferative Veränderungen im Vordergrund. Neben der Vermehrung der Mesangiumzellen zeigt sich eine Verdickung der Kapillärwände, hervorgerufen durch Einwachsen von Mesangiumzellen oder Eindringen von Eiweißpräzipitaten in den subendothelialen Raum. Es kommt zur Doppelkonturierung bzw. Aufsplitterung der Basalmembran (13, 87). Im Immunfluoreszenzbild fällt der starke Befund mit Komplement auf (78). Die Diagnose kann jedoch nur in Zusammenhang mit der Klinik bei erniedrigtem Serumkomplementspiegel gestellt werden. Die unterste Grenze der Norm liegt nach CAMERON bei 90 mg % (23).

4.4.2 Eigene Ergebnisse

Bei unseren Patienten liegt die membrano-proliferative Glomerulonephritis bei 10 Fällen vor, d. s. 15,1 % (4 Männer, 6 Frauen). Die lichtmikroskopischen Veränderungen reichen von mäßigen Mesangiumverdickungen infolge Zellvermehrung bei relativ unauffälliger Basalmembran bis zu starker Mesangialaufreibung mit Aufsplitterung der Basalmembran, Kapillareinengung und Schlingenverödung.

9 Punktate sind immunhistologisch untersucht. In 7 Fällen wird die histologische Diagnose bestätigt. Der Komplementbefall aller glomerulären Strukturen ist führend mit linearer Darstellung der Basalmembran, Aufreibung der Mesangien mit Ablagerungen granulärer Depots und Darstellung der Kapsel. Die Immunglobuline fehlen zum Teil völlig, zum Teil zeigen sich schwache Anfärbungen.

Bei zwei Patienten kann keine eindeutige immunhistologische Diagnose gestellt werden. In der einen Biopsie findet sich Komplement, in der anderen IgG und IgA in segmentaler Akzentuierung.

Tabelle 8 zeigt die immunhistologischen Bilder bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis.

4.5 Endokapillär-proliferative Glomerulonephritis

4.5.1 Definition

Die endokapillär-proliferative Glomerulonephritis weist nebeneinander Vermehrung der Mesangien und der Endothelzellen auf. An der Außenseite der Basalmembran lassen sich unterschiedlich häufig sogenannte "Humps" nachweisen, bei denen es sich um Antigen-Antikörperkomplexe handelt (88).

4.5.2 Eigene Ergebnisse

Bei zwei Patienten in unserem Krankengut liegt eine endokapillär-proliferative Glomerulonephritis vor (d. s. 3 %). Histologisch zeigen sich unterschiedlich starke Proliferationen im endokapillären Reaktionsraum mit Einengung und Verödung von Schlingen und teilweise starker extrakapillärer Beteiligung (fokale Halbmondbildung bei einem, frische nekrotisierende Veränderungen beim anderen Fall). Immunhistologisch ist eine eindeutige Aussage bei beiden Patienten nicht möglich. In der einen Biopsie zeigt sich IgG schwach, IgA, Komplement und Fibrinogen stark positiv in mesangialer Anordnung. Das andere Punktat weist die Immunglobuline teils an Basalmembranstrukturen, teils in den Mesangien auf.

Die Verteilung der Immunglobuline bei der endokapillär-proliferativen Glomerulonephritis findet sich in Tab. 9.

4.6 Mesangial-proliferative Glomerulonephritis

4.6.1 Definition

Bei der mesangial-proliferativen Glomerulonephritis steht lichtmikroskopisch eine mehr oder minder starke Zellvermehrung der Mesangialregion ohne vergleichbare Endothelreaktion im Vordergrund (88). Ein Teil dürfte das Ausheilungsstadium einer akuten endokapillären Glomerulonephritis darstellen, der andere wahrscheinlich primär entstehen (14).

4.6.2 Eigene Ergebnisse

Bei einer mesangial-proliferativen Glomerulonephritis ein Nephrotisches Syndrom anzutreffen, ist ungewöhnlich. Das klinische Leitsymptom Hämaturie ist meist führend (46, 74). Das Vorkommen nur eines Falles in unserem Patientengut (1,5 %) wird hieraus erklärt. Histologisch zeigt sich das typische Bild. Der Immunbefund weist IgA in Überwiegender, jedoch nicht ausschließlicher mesangialer Anordnung auf. IgG, IgM und Komplement sind auch außerhalb der Mesangien vorhanden. Die Diagnose des Immunhistologen lautet deshalb: nicht ganz typische IgA-Nephritis.

Tab. 10 zeigt die Verteilung der Immunglobuline bei unseren Patienten mit mesangial-proliferativer Glomerulonephritis.

4.7 Nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritisformen

Die Nierenveränderungen von 3 Patienten (4,5 %) sind soweit fortgeschritten, daß eine Aussage über den ursprünglichen Prozeß nicht mehr möglich ist. Im einzelnen werden folgende Befunde erhoben.

1. Patient

Bei zwei Biopsien finden sich stark veränderte Glomeruli mit sklerosierenden Verödungszeichen. Die Immunhistologie erbringt einen stark positiven Befund mit allen Immunglobulinen und Komplement, Überwiegend mesangial angeordnet. Eine eindeutige immunfluoreszenzmikroskopische Aussage ist nicht möglich.

2. Patient

Zwei Biopsien zeigen histologisch eine sklerosierend vernarbende Glomerulonephritis mit zunehmender Verödung, immunhistologisch einen generellen Befall mit Komplement ohne Zuordnung zu bestimmten Strukturen, daneben in einigen unveränderten Glomeruli lineare Anfärbung der Basalmembran mit IgG und IgM. Auch bei diesem Patienten kommt keine der beiden Untersuchungsmethoden zu einer eindeutigen Diagnose.

3. Patient

Eine fortgeschrittene, vorwiegend sklerosierende Glomerulonephritis mit starker Verödung weist einen immunpathologischen Befund mit IgM, IgA und Komplement in teilweise segmentaler Ausprägung auf. Eine Einordnung kann auch der Immunhistologie nicht treffen.

Die immunhistologischen Muster der 3 Patienten mit nicht mehr klassifizierbarer Glomerulonephritis zeigt Tab. 11.

4.8 Histologisch nicht eindeutige Glomerulonephritis-Formen

Bei 7 unserer Patienten kann der Histologe keine eindeutige Diagnose stellen. Auch durch die Immunfluoreszenz ist bei allen Punktatzen keine Zuordnung zu einer bestimmten histologischen Gruppe möglich. Im folgenden sind die histologischen und immunhistologischen Befunde kurz gegenübergestellt.

1. Patient

Einer geringen Mesangiumverbreiterung infolge Matrixvermehrung entspricht ein positiver immunpathologischer Befund mit IgG, IgM und Komplement vom Mesangialtyp.

2. Patient

Bei mäßiger Mesangialverbreiterung läßt sich kein Immunbefund nachweisen.

3. Patient

Einer endokapillären, sklerosierenden, segmentalbetonten Glomerulonephritis mit Vernarbungstendenz steht ein Immunbefund vom membrano-proliferativen Typ gegenüber.

4. Patient

In der Erstbiopsie findet sich das Bild einer perimembranösen Glomerulonephritis, in der Rebiopsie zusätzlich eine interstitielle Fibrose. Der Immunfluoreszenzbefund zeigt alle Immunglobuline und Komplement in teils unregelmäßig linearer, teils sicher perimembranöser Anordnung.

5. Patient

Die Histologie spricht für eine fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis. Der Immunbefund ist zum Teil perimembranös in segmentaler Akzentuierung.

6. Patient

Die histologische wie die immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung erbringt bei zwei Biopsien eine membranöse Form, ohne daß eine weitere Festlegung möglich ist.

7. Patient

Der Histologe diagnostiziert rein deskriptiv "Minimalveränderungen". Die Veränderungen gehen jedoch über das bei einer "minimal changes"-Glomerulonephritis übliche Maß hinaus. Der Immunhistologe bestätigt diese Beurteilung.

Die immunhistologischen Bilder bei den 7 Patienten ohne eindeutige histologische Diagnose sind in Tab. 12 dargestellt.

4.9 Lupus erythematodes visceralis-Nephritis

4.9.1 Definition

Nierenveränderung weist der systemische Lupus erythematodes visceralis in 75 % der Fälle auf (62). Histologisch kommen diffus oder fokal proliferierende Formen vor (62, 71, 88). In der Immunhistologie finden sich mesangiale, membrano-proliferative oder perimembranöse Muster (78).

4.9.2 Eigene Ergebnisse

In unserer Untersuchungsgruppe leiden 3 Patienten an einer Lupus erythematodes-Nephritis (d. s. 4,5 %). Einmal handelt es sich um eine diffus endokapillär-proliferative Form mit allen Immunglobulinen und Komplement in diffuser endokapillärer Anordnung. Der zweite Patient weist eine fokal-segmental-proliferierende Glomerulonephritis mit sämtlichen Immunglobulinen und Komplement in überwiegend mesangialem, segmental betontem Muster auf. Beim dritten Fall findet sich eine diffuse endokapillär-proliferative Glomerulonephritis mit extrakapillärer Komponente mit allen Immunglobulinen und Komplement in vorwiegend mesangialer Verteilung. Alle Formen stehen histologisch und immunfluoreszenzmikroskopisch mit der klinischen Diagnose in Einklang (2, 53, 62).

Tab. 13 zeigt die immunhistologischen Muster bei unseren Patienten mit Lupus erythematodes-Nephritis.

4.10 Diabetische Glomerulosklerose

4.10.1 Definition

Die Nierenveränderungen beim Diabetes mellitus entwickeln sich in Abhängigkeit von der Dauer der Grunderkrankung (71). Histologisch kann eine diffuse Form mit Basalmembran- und Mesangiumverbreiterung von einer nodulären Form mit zusätzlicher herdförmiger Ablagerung basalmembranähnlicher Substanzen unterschieden werden (49).

4.10.2 Eigene Ergebnisse

Zwei unserer Patienten leiden an einem Nephrotischen Syndrom bei Diabetes mellitus (3 %). Eine noduläre Sklerose liegt histologisch bei beiden vor. Immunfluoreszenzmikroskopisch wird die histologische Diagnose bestätigt. Eine lineare Anordnung von IgG an den Basalmembranen zeigt sich bei beiden Fällen, daneben eine schwache Darstellung von Komplement.

Tab. 14 zeigt das Auftreten von Immunglobulinen bei den zwei Patienten mit Glomerulosklerose.

4.11 Nierenamyloidose

Amyloidablagerungen in der Niere finden sich als primärer Prozeß oder sekundär bei chronisch konsumierenden Grunderkrankungen (48). Klinisches Leitsymptom beim Nierenbefall ist die Proteinurie.

Bei 3 unserer Patienten liegt eine Amyloidose dem Nephrotischen Syndrom zugrunde (4,5 %). Die histologische Diagnose bereitet keine Schwierigkeiten. In den unterschiedlich stark aufgetriebenen Mesangien lassen sich homogene, kongophile Massen nachweisen (51). In allen Fällen findet sich ein Immunfluoreszenzmuster, das die histologische Diagnose bestätigt: homogene, verschieden starke Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement in den Mesangien, zum Teil auf die Schlingen übergreifend (78).

Die Verteilung der Immunglobuline bei der Nierenamyloidose in unserem Patientengut findet sich in Tab. 15.

5. Klinik des Nephrotischen Syndroms

Bei Aufnahme in die 4. Medizinische Klinik Nürnberg wurde bei allen Patienten eine eingehende klinische Untersuchung durchgeführt. Im folgenden sind die bei der Erstuntersuchung erhobenen Befunde, soweit sie auffällig oder für ein Nephrotisches Syndrom typisch sind, dargestellt.

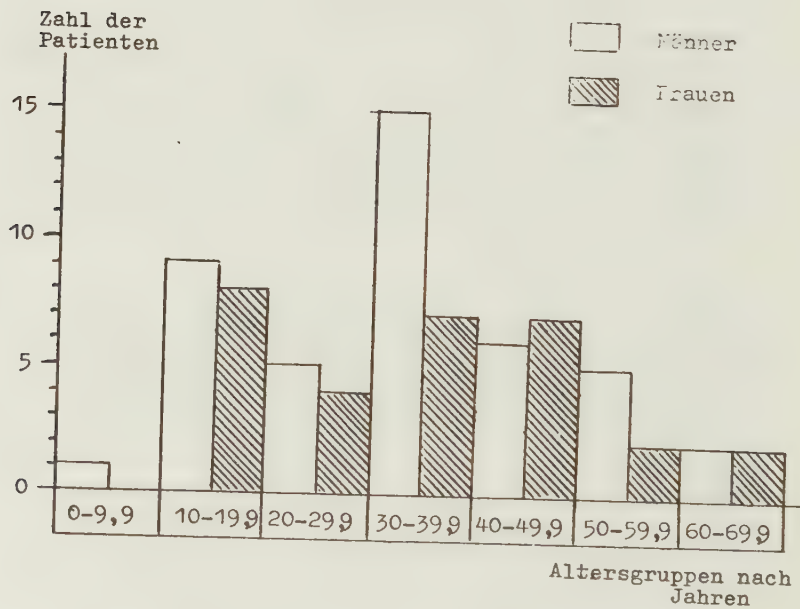
5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von 73 untersuchten Patienten sind 43 Männer und 30 Frauen, das sind 58,9 % zu 41,1 %. STERZEL (79) beschreibt eine ähnliche Verteilung mit 57,4 % Männern und 42,6 % Frauen. Es bestehen prozentuale Unterschiede in den verschiedenen histologischen Gruppen. Bei uns dominiert bei der membranösen Glomerulonephritis mit 77,8 % ebenfalls das männliche Geschlecht (65). Die Amyloidose weist eine Verteilung von Männern zu Frauen von 2 zu 1 auf (48), während von der Lupus-erythematoses-Nephritis ausschließlich Frauen betroffen sind (71).

Die Geschlechtsverteilung bei den histologischen Unterteilungen der Glomerulonephritiden zeigt Tab. 15. Die Altersverteilung bei unseren Patienten mit Nephrotischem Syndrom findet sich in Abb. 1

Abb. 1

Alters- und Geschlechtsverteilung bei 73 Patienten mit
Nephrotischem Syndrom



Die Überwiegende Zahl unserer Patienten befindet sich im Alter zwischen 20 und 50 Jahren. Das entspricht der beschriebenen Abnahme der akuten und Zunahme der chronischen Glomerulonephritisformen mit steigendem Lebensalter (65, 84). Das Fehlen von Patienten unter 10 Jahren erklärt sich daraus, daß Kinder mit Nephrotischem Syndrom nicht an der 4. Medizinischen Klinik, sondern an der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg abgeklärt und behandelt werden.

5.2 Anginen in der Anamnese

36 Patienten machen in der Anamnese Angaben über eine durchgemachte Angina (49,3 %). Nur bei 4 Patienten liegt eine Erhöhung des Antistreptolysintiters über 200 I. E. vor. Demnach dürfte es sich meistens um keine Streptokokkenangina gehandelt haben.

5.3 Ödeme

Bei Klinikaufnahme weisen 48 Patienten Ödeme unterschiedlicher Ausprägung auf (65,8 %). Bei Minimalveränderungen treten sie in allen Fällen auf, bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis in 90 %. Bei der perimembranösen und bei der fokalsegmental-sklerosierenden Glomerulonephritis sind Ödeme mit 61 % in gleicher Häufigkeit vorhanden.

Das Auftreten von Ödemen bei den einzelnen Gruppen zeigt Tab. 17.

5.4 Hypertonie

Die Blutdruckwerte liegen bei 37 Patienten (d. s. 50,7 %) über 150/90 mm Hg. Nach SARRE (72) weisen 50 % aller Patienten mit Nephrotischem Syndrom eine Hypertonie auf. Die Verteilung normo- und hypertoner Werte bei den verschiedenen Gruppen zeigt Tab. 18.

Minimalveränderungen weisen keinen Hochdruck auf (74), ebenso die Fälle mit Amyloidose (7). Patienten mit Lupus erythematodes-Nephritis leiden zu 100 % an einem Hochdruck, Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis zu 80 %. Bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis finden sich in 69,2 % hypertone Werte, bei der perimembranösen Glomerulonephritis nur in 38,9 %. Das unterstreicht die Beobachtung, daß Formen mit vermehrter Zellproliferation höhere Blutdruckwerte zeigen (79).

5.5 Proteinurie

Die untere Grenze der Proteinurie liegt, nach dem Auswahlverfahren der Patienten entsprechend der Definition des Nephrotischen Syndroms, bei 3 g täglich. Der Maximalwert beträgt 20,3 g. Fast zwei Drittel unserer Patienten weisen eine Proteinurie zwischen 3 und 7 g/Tag auf.

Tab. 19 zeigt die tägliche Proteinurie bei unseren Patienten.

5.6 Gesamteiweiß im Serum

Bei 58 Patienten, das sind 79,5 %, liegt das Gesamteiweiß im Serum unter 6 g/100 ml. Fast die Hälfte aller Patienten weist Werte zwischen 4,5 und 5,99 g/100 ml auf. Der niedrigste Wert beträgt 2,7 g/100 ml.

Die Werte des Gesamteiweißes im Serum sind in Tab. 20 dargestellt.

5.7 Eiweißelektrophorese im Serum

Bei allen 73 Patienten ist eine Eiweißelektrophorese durchgeführt worden. Die Höhe der einzelnen Fraktionen zeigen die Tabellen 21 bis 24.

59 Patienten (d. s. 81 %) weisen eine Erniedrigung der Albumin- und α_1 -Globulinfraktion unter 60 % auf. Bei 63 Patienten (d. s. 86,3 %) ist die α_2 -Globulinfraktion über 10 % erhöht.

5.8 Hämaturie

Die Häufigkeit von Hämaturien bei unseren Patienten zeigt die Tab. 25. Die Bestimmung der Erythrozyten im Urin erfolgte durch Auszählen in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer nach der Methode STANSFIELD und WEBB.

Bei 35 Patienten findet sich keine oder nur eine unwesentliche Erythrozyturie (0 - 5 Erythrozyten/mm³). Makrohämaturie tritt bei 3 Patienten auf und zwar bei zwei Patienten mit perimembranöser und bei einem Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis.

Minimalveränderungen weisen keine oder nur eine unwesentliche Erythrozyturie auf. Dagegen liegt bei den 3 Fällen mit endokapillär- bzw. mesangial-proliferativer Glomerulonephritis die Erythrozytenausscheidung zwischen 11 und 100 Erythrozyten/mm³. Hämaturie als Leitsymptom kommt bei diesen Glomerulonephritisformen häufig vor, ein Nephrotisches Syndrom ist selten (46, 74).

In Tab. 26 ist das Auftreten von Hämaturie bei den einzelnen Gruppen unserer Patienten dargestellt.

5.9 Hyperlipidämie

Eine Bestimmung des Cholesterins war bei 70 Patienten, der veresterten Fettsäuren bei 43 Patienten durchgeführt worden. Nur 21 Patienten (d. s. 30 %) zeigen Cholesterinwerte unter 300 mg/100 ml (Normalwert 150 - 250 mg/100 ml). Die veresterten Fettsäuren sind bei allen untersuchten Patienten erhöht (Normalwert 70 - 170 mg). In einem Fall liegt eine Erhöhung auf 1500 mg/100 ml, in zwei Fällen auf 1800 mg/100 ml vor.

Die Höhe des Cholesterins und der veresterten Fettsäuren findet sich in den Tabellen 27 und 28.

5.10 Lipidelektrophorese

Bei 21 Patienten ist eine Lipidelektrophorese durchgeführt worden (bei 12 Männern und 9 Frauen). Dabei findet sich in 15 Fällen Typ II (nach FREDERICKSON), in den restlichen 6 Fällen Typ IV. Bei Typ II sind die Männer mit 66 % betroffen, bei Typ IV mit 33 %.

5.11 Blutgerinnung

5.11.1 Fibrinogen

Erhöhte Fibrinogenwerte über 450 mg/100 ml finden sich bei 15 von 24 untersuchten Patienten, das entspricht 62,5 % (Normalwert nach der Bestimmung von CLAUS 1957 150 - 450 mg/100 ml). Die Werte schwanken zwischen 270 und 750 mg/100 ml. Der Fibrinogenspiegel hängt vom Grad der Dysproteinämie ab (75). Die vermehrte Eiweißsynthese führt zur verstärkten Fibrinogenbildung. Die Höhe des Fibrinogens korreliert mit der Höhe des Cholesterins. Beide sind umso höher, je niedriger der Albumingehalt ist (92). Ein persistierender hoher Fibrinogenspiegel spricht für eine schlechte Prognose des Nephrotischen Syndroms.

Die Fibrinogenwerte bei 24 untersuchten Patienten sind in Tab. 29 aufgeführt.

5.11.2 Thrombelastogramm

Neben der erhöhten Fibrinogensynthese werden auch vermehrt Gerinnungsfaktoren gebildet, die zu pathologisch erhöhten Globaltesten führen. Im Thrombelastogramm nach HARTERT von 44 untersuchten Patienten finden sich hyperkoagulable Werte für die r-Zeit in 18,2 % (d. h. unter 150), für die K-Zeit in 6,8 % (unter 75) und für die maximale Amplitude in 36,4 % (d. h. über 165).

Die Tabellen 30 bis 32 zeigen die Ergebnisse des Thrombelastogramms.

5.11.3 Partielle Thromboplastinzeit

Die partielle Thromboplastinzeit (nach TROBISCH) ist bei 56 Patienten bestimmt worden. Mit der partiellen Thromboplastinzeit lassen sich Störungen des endogenen Gerinnungssystems erfassen (75). Hyperkoagulable Werte finden sich bei 8 Patienten (d. s. 14,3 %).

Die Ergebnisse der partiellen Thromboplastinzeit bei den 56 untersuchten Patienten zeigt Tab. 33

5.11.4 Calcium-Thromboplastinzeit

Die Calcium-Thromboplastinzeit (nach SCHROEDER und LANDBECK), der sogenannte Quick, wird bei 69 Patienten durchgeführt. Nur bei 3 Patienten (d. s. 4.3 %) liegt der Wert unterhalb der unteren Normgrenze von 60 %. Die Hälfte aller Patienten weist einen Wert von 100 % auf.

Die Werte der Calcium-Thromboplastinzeit bei 69 Patienten finden sich in Tab. 34.

5.12 Serologische Untersuchungen

5.12.1 Antistreptolysintiter

Eine Bestimmung des Antistreptolysintiters ist bei 70 Patienten durchgeführt worden. Bei 3 Fällen liegt der Wert über 200 I. E., bei einem Patienten über 300 I. E.

5.12.2 Rheumafaktoren

Die Rheumafaktoren sind bei 68 Patienten untersucht. Die Untersuchung verläuft bei allen Patienten negativ.

5.12.3 Lupus erythematodes-Diagnostik

Lupus erythematodes-Teste sind bei 31 Patienten durchgeführt, antinukleäre Faktoren bei 20 Patienten bestimmt. Beide Untersuchungen bringen nur bei den 3 Patienten mit Lupus erythematodes visceralis ein positives Ergebnis.

5.12.4 Komplement (C_3)

Der Serumkomplementspiegel (C_3) ist bei 66 Patienten bestimmt worden. (Bestimmung mit der Immundiffusions-Platte nach MANCINID 1965). Bei 10 Patienten liegt der Wert unter 80 mg/100 ml, somit unterhalb der von CAMERON (22) angegebenen unteren Normgrenze von 90 mg/100 ml. Alle Patienten mit erniedrigtem Komplement weisen histologisch eine membrano-proliferative Glomerulonephritis auf!

Die Komplementverteilung bei den untersuchten Patienten zeigt Tab. 35.

5.13 Nierenleistung

5.13.1 Serumkreatinin

Die Kreatininwerte im Serum liegen bei 40 Patienten, d. s. 54,8 % im Normbereich (bis 1,2 mg/100 ml). Auffällig ist, daß bei einem Patienten mit Minimalveränderungen das Kreatinin auf 4,4 mg/100 ml erhöht ist. Unter Therapie kommt es dann zur Normalisierung. Die endokapillär- und mesangial-proliferative Glomerulonephritis zeigt Normalwerte. Die perimembranöse Glomerulonephritis weist in 66,6 % einen normalen Kreatininwert auf. Bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis liegt bei 38,5 % das Kreatinin unter 1,2 mg/100 ml, bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis nur bei 30 %.

Die Kreatininwerte im Serum und ihre Verteilung bei den einzelnen Gruppen zeigen Tab. 36 und 37.

5.13.2 Kreatininclearance

Die endogene Kreatininclearance (ml/min) ist bei der Aufnahmeuntersuchung bei 54 Patienten bestimmt worden. Sie liegt bei 21 Patienten (d. s. 38,9 %) über 100 ml/min bei 9 (d. s. 16,7 %) unter 50 ml/min. Unter den Minimalveränderungen weist ein Patient eine Kreatininclearance von 68 ml/min auf, die unter Therapie dann auf 95 ml/min ansteigt. Bei der perimembranösen Glomerulonephritis zeigen 35,7 % eine Clearance über 100 ml/min, bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis 40 % und bei der membranoproliferativen 44,4 %. Unter 50 ml/min liegt die Kreatininclearance bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis in 10 %, bei der membranoproliferativen Glomerulonephritis in 22,2 %.

Die Höhe der Kreatininclearance und ihre Verteilung bei den einzelnen Gruppen findet sich in Tab. 38 und 39.

6. Vergleichende Untersuchungen zwischen Glomerulonephritiden mit dem Leitsymptom Nephrotisches Syndrom, Proteinurie und Hämaturie

Die Werte des Serumeiweißes, der Eiweißelektrophorese, des Cholesterins, der veresterten Fettsäuren, des Thrombelastogramm, der partiellen Thromboplastinzeit und der Calcium-Thromboplastinzeit werden bei Glomerulonephritiden mit dem Leitsymptom Nephrotisches Syndrom, Proteinurie und Hämaturie miteinander verglichen.

Die Patienten mit Glomerulonephritiden, bei denen eine Proteinurie ($n = 12$) bzw. eine Hämaturie ($n = 17$) im Vordergrund der Symptomatik steht, sind an der 4. Medizinischen Klinik von 1972 bis 1977 untersucht und behandelt worden (46).

6.1 Vergleich der Mittelwerte von Gesamteiweiß und Elektrophorese

In Tab. 40 sind die Mittelwerte von Gesamteiweiß und Elektrophorese bei Glomerulonephritis mit den verschiedenen klinischen Leitsymptomen Nephrotisches Syndrom, Proteinurie und Hämaturie gegenübergestellt. Das Gesamteiweiß ist beim Nephrotischen Syndrom mit 5,11 g/100 ml gegenüber 7,03 g/100 ml bei der Proteinurie bzw. 7,40 g/100 ml bei der Hämaturie im Durchschnitt deutlich erniedrigt, ebenso die Albumin- und α_1 -Globulinfraktion mit 51,8 % gegenüber 61,38 % bzw. 60,09 %. Die α_2 -Globulinfraktion ist mit 18,49 % beim Nephrotischen Syndrom erhöht, beim Vorliegen einer Proteinurie bzw. Hämaturie liegt sie mit 8,45 % bzw. 7,61 % im Normalbereich.

Die Verminderung von Gesamteiweiß mit Erniedrigung des Albumin- und α_1 -Globulinspiegels beim Nephrotischen Syndrom ist Ausdruck der renalen Eiweißverluste. Die Erhöhung der α_2 -Globulinfraktion resultiert aus der durch die Hypoproteinämie erhöhten Eiweißsynthese. Während γ -Globuline ebenfalls vermehrt renal ausgeschieden werden, sind die Verluste von α_2 -Globulin und auch β -Globulin infolge höhermolekularer Partikel geringer (19).

6.2 Vergleich der Mittelwerte von Cholesterin und veresterten Fettsäuren

Der Mittelwert von Cholesterin liegt mit 411,07 mg/100 ml beim Nephrotischen Syndrom deutlich über dem Mittelwert bei der Proteinurie mit 283,03 mg/100 ml und der Hämaturie mit 207,46 mg/100 ml, ebenso die Mittelwerte der veresterten Fettsäuren mit 701,18 mg/100 ml gegenüber 436,71 bzw. 356,0 mg/100 ml (siehe Tab. 41).

6.3 Vergleich der Gerinnungsuntersuchungen

6.3.1 Vergleich der Ergebnisse des Thrombelastogramms

Bei der Gegenüberstellung der Patienten mit Nephrotischem Syndrom, Proteinurie und Hämaturie weisen auch die Fälle mit Hämaturie im Thrombelastogramm hyperkoagulable Werte auf, und zwar für die r-Zeit in 33,3 %, für die K-Zeit in 25 % und für die maximale Amplitude ebenfalls in 25 %. Das Thrombelastogramm bei den Patienten mit dem Leitsymptom Proteinurie liegt im Normbereich.

Die Ergebnisse des Thrombelastogramms bei den 3 klinischen Leitsymptomen zeigen die Tab. 42 - 44.

6.3.2 Vergleich der Werte der partiellen Thromboplastinzeit und der Calcium-Thromboplastinzeit (Quick)

Beim Nephrotischen Syndrom ist in 14,3 % die partielle Thromboplastinzeit unter 36 sec. erniedrigt, bei der Proteinurie in 15,4 %, bei der Hämaturie in 18,2 %. Die Calcium-Thromboplastinzeit (Quick) liegt bei der Proteinurie in allen Fällen über 60 %, bei der Hämaturie in 6,3 %, beim Nephrotischen Syndrom in 4,3 % darunter.

Die Gegenüberstellungen von partieller Thromboplastinzeit und Calcium-Thromboplastinzeit finden sich in Tab. 45 und 46. Demnach können Glomerulonephritiden mit ausgeprägter Proteinurie auch zu hyperkoagulablen Zuständen führen. Die Hyperkoagulabilität kommt durch Verlust an Trägerproteinen durch die vermehrte Permeabilität der Glomeruli zustande.

7. Vergleich der Klinik zwischen perimembranöser, fokal-segmental-sklerosierender und membrano-proliferativer Glomerulonephritis

Zum Vergleich der klinischen Befunde zwischen den einzelnen histologischen Gruppen ist die Fallzahl in den meisten Gruppen zu klein. Bei der perimembranösen ($n = 18$), der fokal-segmental-sklerosierenden ($n = 13$) und der membrano-proliferativen Glomerulonephritis ($n = 10$) kann ein Vergleich durchgeführt werden. Die wichtigsten Befunde dieser drei Gruppen sind im weiteren gegenübergestellt. In den Tabellen wird dabei sowohl das arithmetische Mittel als auch der Medianwert $\times 0,5$ angegeben (dieser entspricht der Grenze, unter- und oberhalb der sich jeweils 50 % der beobachteten Werte befinden).

Auch bei dieser Gegenüberstellung erwies sich die gute Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Dokumentation (Prof. Dr. HORBACH) der Universität Erlangen-Nürnberg als besonders gewinnbringend.

7.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Alters- und Geschlechtsverteilung bei den 3 histologischen Formen zeigt Abb. 2. Während bei der fokal-segmental-sklerosierenden und der membrano-proliferativen Glomerulonephritis beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind (29, 41, 44), findet sich bei der perimembranösen Glomerulonephritis ein Überwiegen des männlichen Geschlechts von 77 % (40, 65). Von der membrano-proliferativen Glomerulonephritis sind im Durchschnitt jüngere Patienten betroffen (Durchschnittsalter 25,9 Jahre). Das Alter bei fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis beträgt im Mittel 33,3 Jahre, bei der perimembranösen Glomerulonephritis 41,3 Jahre. STERZEL (79) beschreibt eine ähnliche Altersverteilung.

7.2 Ödeme

Ödeme weisen bei der Erstuntersuchung 90 % der Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis, 61 % der Patienten mit perimembranöser und fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis auf. CAMERON (22) fand bei zwei Drittel der Fälle mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis Ödeme, HABIB (40) bei mehr als der Hälfte mit perimembranöser Glomerulonephritis.

Das Auftreten von Ödemen bei den drei histologischen Formen ist in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2

Ödeme bei Patienten mit perimembranöser, fokal-segmental-sklerosierender und membrano-proliferativer Glomerulonephritis

	Ödeme		keine Ödeme	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
perimembranöse Glomerulonephritis	11	61,1	7	38,9
fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis	8	61,5	5	38,5
membrano-proliferative Glomerulonephritis	9	90	1	10

7.3 Hypertonie

Blutdruckwerte über 150/90 mm Hg weisen 38 % der perimembranösen, 69,2 % der fokal-segmental-sklerosierenden und 80 % der membrano-proliferativen Glomerulonephritis auf. Dabei finden sich, wie in Tab. 3 aufgeführt, Unterschiede zwischen hypertonen diastolischen und systolischen Blutdruckwerten.

Tab. 3

Verteilung diastolischer und systolischer hypertoner Blutdruckwerte bei Patienten mit perimembranöser, fokal-segmental-sklerosierender und membrano-proliferativer Glomerulonephritis

	Blutdruck diastolisch über 90 mm Hg		Blutdruck systolisch über 150 mm Hg	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
perimembranöse Glomerulonephritis n = 18	7	38,8	6	33,3
fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis n = 13	9	69,2	4	38,4
membrano-proliferative Glomerulonephritis n = 10	8	80	7	70

Die Verteilung der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte bei den drei histologischen Gruppen zeigen Abb. 3 und 4. Bei STERZEL (79) liegt der diastolische Mittelwert bei 10 Patienten mit membranoproliferativer Glomerulonephritis über 90 mm Hg. HYMAN (44) berichtet von 51 % Hypertonien bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis, REICHEL (65) von 67 % bei der perimembranösen Glomerulonephritis.

7.4 Proteinurie

Die Proteinurie zeigt bei allen drei Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Der Mittelwert bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis liegt zwar mit 8,76 g/Tag um 2,39 g über dem Mittelwert bei der perimembranösen Glomerulonephritis, der Medianwert jedoch nur um 0,74 g. Der Maximalwert wird mit 20,3 g/Tag bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis gemessen.

Die Höhe der täglichen Proteinurie findet sich in Abb. 5

7.5 Gesamteiweiß und Eiweißelektrophorese im Serum

Das Gesamteiweiß im Serum ist mit durchschnittlich 4,46 g/100 ml bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis am niedrigsten, ebenso die Albumin- und α_1 -Globulin-Fraktion mit 44,93 %, während die α_2 -Globulin-Fraktion mit 24,6 % über den Werten der beiden anderen Gruppen liegt. Die perimembranöse Glomerulonephritis zeigt bei Gesamteiweiß mit 5,52 g/100 ml den höchsten Durchschnittswert.

Die membrano-proliferative Glomerulonephritis weist im Mittel mit 57,2 % die höchste Albumin- und α_1 -Globulin-Fraktion und mit 15,03 % den niedrigsten α_2 -Globulin-Spiegel auf.

Die Werte von Gesamteiweiß und die Ergebnisse der Eiweißelektrophorese sind in den Abb. 6 bis 10 dargestellt.

7.6 Hämaturie

In Abb. 11 ist die Häufigkeit der Hämaturie aufgeführt.

Die perimembranöse Glomerulonephritis weist in 33,3 % (6 Patienten) eine Hämaturie über 5 Erythrozyten/mm³ auf, die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis in 38,5 % (5 Patienten). Am häufigsten leiden Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis an einer Hämaturie (90 %, d. s. 9 Patienten). Makrohämaturien zeigen zwei Fälle mit perimembranöser Glomerulonephritis und einer mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis. CAMERON (22) beschreibt bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis in 92 % eine Hämaturie, HYMAN (44) bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis in 55 % und REICHEL (65) bei der perimembranösen Glomerulonephritis in 33 %.

7.7 Hyperlipidämie

Bei allen drei Gruppen liegt im Mittel eine Erhöhung des Cholesterins vor. Die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis weist im Durchschnitt mit 511,8 mg/100 ml den höchsten Wert auf, gefolgt von der perimembranösen Glomerulonephritis mit 400,7 mg/100 ml und

der membrano-proliferativen Glomerulonephritis mit 348,7 mg/100 ml. Der Durchschnittswert der veresterten Fettsäuren liegt bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis mit 918 mg/100 ml am höchsten. Die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis zeigt einen Mittelwert von 844 mg/100 ml, die perimembranöse Glomerulonephritis von 585 mg/100 ml.

Die Verteilung der Werte von Cholesterin und veresterten Fettsäuren ist in den Abb. 12 und 13 dargestellt.

7.8 Komplement (C₃)

Das Serumkomplement (C₃) liegt bei allen Fällen mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis unter 80 mg/100 ml. Die beiden anderen Glomerulonephritis-Formen weisen Werte über 80 mg/100 ml auf. Das entspricht den Ergebnissen anderer Autoren (22, 44).

Die Komplementspiegel bei den drei Gruppen finden sich in Abb. 14.

7.9 Nierenleistung

7.9.1 Serumkreatinin

Bei der perimembranösen Glomerulonephritis weisen 11 % (2 Fälle) ein Kreatinin über 1,5 mg/100 ml auf. Bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis ist dies bei 46,2 % (6 Patienten), bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis in 60 % (6 Patienten) der Fall. Diese Einschränkung der Nierenleistung beim Nephrotischen Syndrom spricht für eine schlechte Prognose (40, 91).

Das Serumkreatinin bei den einzelnen Gruppen ist in Abb. 15 aufgeführt.

7.9.2 Kreatininclearance

In Abb. 16 finden sich die Werte der endogenen Kreatininclearance. Während der Mittelwert bei der membran-proliferativen Glomerulonephritis mit 79 ml/min deutlich unter dem der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis liegt, zeigen die Medianwerte nur unwesentliche Unterschiede (87 - 93 ml/min).

8 Klinische Verlaufsbeobachtung unter verschiedenen Therapieformen beim Nephrotischen Syndrom

72 Patienten sind nachuntersucht worden (insgesamt 188 Kontrollen). Die zeitlichen Abstände zwischen zwei Untersuchungen betragen 1 bis 60 Monate, im Durchschnitt liegen sie bei 9,2 Monaten. In Anlehnung an RENNER und BUCHBORN (17), werden folgende Verlaufskriterien für eine Besserung bzw. Verschlechterung angewandt:

- 1) Änderung des Kreatinin um 0,5 mg/100 ml
- 2) Änderung der Blutdruckwerte unter oder über 150/90 mm Hg
- 3) Gruppenwechsel bei der Erythrozyturie (s. Abschn. 5.8)
- 4) Änderung der Proteinurie von 50 % des Ausgangswertes
- 5) Änderung des Gesamteiweißes um 1g/100 ml

Der Verlauf des Nephrotischen Syndroms wird als gebessert oder verschlechtert angesehen, wenn sich einer oder mehrere dieser 5 Punkte bei Gleichbleiben der Übrigen ändert. Die endogene Kreatininclearance kann in die Verlaufsbeobachtung nicht miteinbezogen werden. Sie ist nicht bei jeder Untersuchung bestimmt worden, zumal ein Teil der Kontrollen ambulant durchgeführt wurde.

Bei der Bewertung wird nur die spezifische Therapie mit Kortikoiden, Indometacin, Heparin und Zytostatika berücksichtigt. Die diätetische, diuretische, anti-biotische und antihypertensive Behandlung (sogenannte symptomatische Behandlung) wird nicht gewertet. Die Dosisangaben der Kortikosteroide beziehen sich auf Methylprednisolon. Bei Verabreichung eines anderen Kortikoids wird die Äquivalenzdosis angegeben.

Die Tab. 49 bis 60 zeigen Medikation, Minimal- und Maximaldosis, durchschnittliche Tagesdosis, durchschnittliche Gesamtdosis und Therapiedauer bei den einzelnen Gruppen sowie Ergebnis der Behandlung. Die Therapie zwischen jeweils zwei Untersuchungen ist aufgeführt und bewertet. Erwies sich eine Therapieform während eines stationären Aufenthaltes als unwirksam, so wird dies in die Tabellen mit aufgenommen. Die Zahl von 208 einzelnen Therapieregimen gegenüber 188 Kontrolluntersuchungen erklärt sich damit. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse war wegen der unterschiedlichen Zeiträume zwischen zwei Kontrollen, wegen des zum Teil erheblich unterschiedlichen therapeutischen Vorgehens und wegen der geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen nicht möglich.

8.1 Therapeutisches Vorgehen

Bei der Durchführung der Therapie wird nach folgendem Behandlungsschema vorgegangen:

Minimalveränderungen werden primär mit Kortikosteroiden, bei häufigen Rezidiven mit Immunsuppressiva behandelt.

Bei membranösen Formen wird mit Kortikosteroiden und/oder Indometacin, bei (mesangial-) proliferativen mit Indometacin begonnen. Die membrano-proliferative Glomerulonephritis versuchen wir zunächst mit Steroiden und/oder Indometacin, die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis mit Indometacin zu behandeln. Bei Versagen dieser Therapieformen leiten wir teilweise eine immunsuppressive Behandlung ein. Die Schwere des Krankheitsbildes und des Histologie- und Immunfluoreszenzbefundes ist dafür ausschlaggebend. Versagt auch diese Therapie, wird ein Versuch mit Heparin unternommen. Beim Vorliegen eines chronischen Infektes erfolgt eine Penicillinabdeckung. Bei Bedarf werden Diuretika und Antihypertensiva verabreicht. Die Diät ist eiweißreich bei ausreichender Nierenfunktion, bei zunehmender Retention harnpflichtiger Substanzen erfolgt Eiweißrestriktion.

Eine Übersicht über das spezifische Therapieregime in Abhängigkeit vom histologischen und klinischen Befund findet sich in Abb. 17.

8.2 Verlaufsbeobachtung unter Therapie

Von 72 Patienten treten unter Therapie bei 40 Besserungen ein (d. s. 55,5 %), 9 Fälle bleiben unverändert (12,5 %), 23 verschlechtern sich (32 %).

Der Verlauf unter Therapie bei den einzelnen Gruppen zeigt Abb. 18.

10 Kontrollen sind ohne vorhergehende Therapie des Nephrotischen Syndroms durchgeführt worden. Nur in einem Fall mit einer diabetischen Glomerulosklerose zeigt sich dabei eine leichte Besserung, bei einem Patienten bleibt das Nephrotische Syndrom unverändert, bei 8 Patienten tritt eine Verschlechterung ein. 19 Patienten sind nach einer Therapiepause untersucht worden. in 8 Fällen findet sich das Nephrotische Syndrom weiterhin gebessert, bei 6 Patienten ist es unverändert, bei 5 Beobachtungen verschlechtert (siehe Tab. 49 bis 60).

Vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg wurden Verlaufsdiagramme für die Patienten mit Minimalveränderungen, perimembranöser Glomerulonephritis, fokalsegmentalsklerosierender Glomerulonephritis, membrano-proliferativer Glomerulonephritis und die Gruppe der übrigen Glomerulonephritisformen erstellt. Die Diagramme enthalten den Verlauf der Proteinurie, des Gesamteiweißes im Serum, des diastolischen und systolischen Blutdruckwertes, der Hämaturie, des Komplement und des Kreatinins. Diese Diagramme sind in den Abb. 19 bis 63 dargestellt.

8.3 Verschlechterung der Nierenfunktion

Bei 16 Patienten verschlechtert sich die Nierenleistung unter Behandlung. Der chronischen Hämodialyse müssen 6 Patienten zugeführt werden.

Die Häufigkeit der Nierenfunktionseinschränkung bei den einzelnen Gruppen ist in Tab. 47 dargestellt.

8.4 Todesfälle in der Verlaufsbeobachtung

Bei 4 Patienten kommt es während des Überwachungszeitraumes zum Exitus letalis, und zwar bei zwei Patienten mit fokal-segment-sklerosierender Glomerulonephritis und jeweils einem Patienten mit Lupus erythematoses-Nephritis und Nierenamyloidose. Die Todesfälle bei den einzelnen Gruppen sowie die Todesursache sind in Tab. 48 aufgeführt.

8.5 Therapieergebnisse beim Nephrotischen Syndrom unter Verlaufsbeobachtung bis zu 60 Monaten

8.5.1 Minimalveränderungen

Bei allen 4 Patienten mit Minimalveränderungen läßt sich unter Therapie eine Besserung erreichen. In 3 Fällen handelt es sich um Totalremissionen der Proteinurie, im 4. Fall um einem Rückgang auf 1/16 des Ausgangswertes. Das anfänglich erhöhte Kreatinin (4,4 mg/100 ml) bei einem Patienten normalisierte sich. Alle Fälle sprechen auf Kortikoide an (87, 88). Bei einem Patienten wird nach wiederholten Rezidiven in kurzen Zeitabständen, Cyclophosphamid zusätzlich gegeben (24, 28, 60). Eine Verschlechterung der Nierenleistung während der Behandlung wird nicht beobachtet.

Medikation, Dosen und Dauer der Therapie bei Minimalveränderungen zeigt Tab. 49

8.5.2 (Peri-) membranöse Glomerulonephritis

Bei 17 Patienten mit (peri-) membranöser Glomerulonephritis kann in 10 Fällen (58,8 %) eine Besserung erreicht werden, 4 bleiben unverändert (25,5 %),

3 verschlechtern sich (17,7 %). Die Nierenleistung nimmt bei 2 Patienten innerhalb von 29 Monaten ab, das entspricht 11 %. REICHEL (65) beobachtet eine Verminderung der Nierenfunktion im gleichen Prozentsatz innerhalb von zwei Jahren. Die Besserung der Symptomatik tritt unter Kortikoid und Indometacin, allein oder in Kombination sowie unter Cyclophosphamid ein. Nach BARNETT(3) sprechen 20 % der Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis auf Kortikoide an, nach EHRENREICH (31) 29 %. LAGRUE (50) findet Steroidsensibilität nur in 10 %. Bei den übrigen 90 % läßt sich mit einem Zytostatikum nach seiner Beobachtung bei einem Drittel eine vollständige Remission, bei einem weiteren Drittel eine Teilremission erzielen.

Medikation, Dosen und Behandlungsdauer bei unseren Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis sind in Tab. 50 aufgeführt.

8.5.3 Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis

Die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis wird in 5 Fällen gebessert (38,5 %), 2 Fälle zeigen keine Änderung (15,4 %), 6 Patienten eine Verschlechterung (46,1 %). Bei 5 Patienten (d. s. 38,5 %) nimmt die Nierenleistung ab. Einer von ihnen muß der chronischen Hämodialyse zugeführt werden, zwei Patienten sterben. Unsere Patienten sprechen, wie auch bei anderen Untersuchungsgruppen (3, 25, 44), nicht auf Kortikoide an. Die vollständige Therapieresistenz (91) können wir jedoch nicht bestätigen.

Die Proteinurie wird durch Indometacin verringert (54), die klinische Symptomatik in manchen Fällen durch ein Immunsuppressivum gebessert. Als Beispiel sei folgender Fall angeführt:

Bei einem 47-jährigem Mann treten zunehmend Ödeme auf. In der Anamnese findet sich eine Nierenentzündung, ansonsten ist sie unauffällig. Bei Klinikaufnahme werden folgende Befunde erhoben: Unterschenkelödeme, RR 150/100 mm Hg; Proteinurie 8,3 g/die; Gesamteiweiß 5,2 g/100 ml; Albumin- und α_1 -Globulin-Fraktion 43,1 %; α_2 -Globulin-Fraktion 19,3 %; Erythrozyturie von 6-10 Erythrozyten/mm³; Cholesterin 566 mg/100 ml; Hyperlipidämie Typ II; TEG: r = 190 %, k = 75 %; max. Amplitude 233 %; PTT = 37,9 sec; Quick 100 %; ASE 150 I. E.; Komplement 220 mg/100 ml; Harnstoff 53 mg/100 ml; Kreatinin 1,3 mg/100 ml.

Die Nierenpunktion erbringt eine fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis mit typischem Immunfluoreszenzbefund. Zunächst werden 1170 mg Methylprednisolon über 22 Tage ohne Einfluß auf die Proteinurie verabreicht, dann Cyclophosphamid über 204 Tage (maximale Dosis 200 mg, minimale Dosis 150 mg) in einer Gesamtdosis von 31 000 mg. Bei der Kontrolluntersuchung hat der Patient keine Ödeme mehr, die Proteinurie liegt bei 0,96/die, das Gesamteiweiß in Serum bei 6,2 g/100 ml. Die Albumin- und α_1 -Globulin-Fraktion hat sich auf 53 % erhöht, die α_2 -Globulin-Fraktion auf 13,3 % erniedrigt. Die Erythrozyturie ist unverändert. Der Harnstoff beträgt 46 mg/100 ml, das Kreatinin 1,3 mg/100 ml. 3 Monate später finden sich ohne spezifische Therapie folgende Werte:

RR 140/80; Proteinurie 0,57 g/die; Gesamteiweiß 6,5 g/100 ml; Albumin + α_1 -Globuline 55,6 %; α_2 -Globuline 12,5 %; Erythrozyturie 6-10 Erythrozyten/mm³; Cholesterin 375 mg/100 ml; Harnstoff 38 mg/100 ml; Kreatinin 1,3 mg/100 ml.

Medikation, Dosen und Dauer der Therapie bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis sind in Tab. 51 aufgezeigt.

8.5.4 Membrano-proliferative Glomerulonephritis

Im Gegensatz zu der beschriebenen Therapieresistenz (22, 25, 41) tritt bei 8 von 10 Patienten in unserer Untersuchungsgruppe eine Besserung ein. Verabreicht werden Kortikoide und Indometacin, allein oder in Kombination. Teilweise wird zusätzlich ein Immunsuppressivum gegeben. Die verabreichte Medikation, Dosen und Therapiedauer finden sich in Tab. 52.

Bei zwei Patienten nimmt innerhalb von 23,6 Monaten die Nierenleistung ab, einer von ihnen muß in die chronische Hämodialyse aufgenommen werden. Als Beispiel für das Ansprechen auf die Therapie ist im folgenden der Verlauf einer Patientin dargestellt:

Bei einer 24-jährigen Perserin sind zunehmende Ödeme aufgetreten. Anamnestisch ergeben sich keine Besonderheiten. Bei Klinikaufnahme weist sie massive Ödeme auf. RR 150/100; BKS 86/106; Proteinurie 6,43 g/die; Gesamteiweiß 5,4 g/100 ml; Mikrohämaturie zwischen 51 und 100 Erys/mm; Hb 11,0 g%; Cholesterin 376 mg%; veresterte Fettsäuren 550; TEG: r-Zeit 310 %, k-Zeit 175 %; max. Amplitude 122 %; PTT 48,6 sec, Quick 64 %; ASE 75 I. E.; Rheumafaktoren negativ; Komplement 20 mg/100 ml. Die perkutane Nierenbiopsie erbringt eine membrano-proliferative Glomerulonephritis schweren Grades (IV) mit typischem Immunfluoreszenzbefund. Zunächst wird für 16 Tage Indometacin 50-100 mg/die ohne Wirkung verabreicht, dann für weitere 49 Tage 6-Methylprednisolon 160-20 mg/die (Gesamtdosis 3240 mg). Bei der Kontrolluntersuchung weist die Patientin keine Ödeme auf; RR 150/100, Proteinurie 6,79 g/die; Mikrohämaturie 0-5 Erys/mm; Komplement 30 mg%; Harnstoff 116 mg/100 ml; Kreatinin 2,3 mg/100 ml. In der Folgezeit werden über 344 Tage Methylprednisolon 16-36 mg/die (Gesamtdosis 2924 mg) und Cyclophosphamid 200-50 mg/die (Gesamtdosis 8600 mg) kombiniert gegeben. Die Proteinurie liegt danach bei 2,33 g/die, Komplement ist auf 140 mg/100 ml angestiegen, Harnstoff weist einen Wert von 36 mg/100 ml auf, Kreatinin einen Wert von 1,4 mg/100 ml.

Der Verlauf dieser Patientin unter Therapie ist in Abb. 54 dargestellt.

8.5.5 Endokapillär- und mesangial-proliferative Glomerulonephritis

Indometacin und Kortikoid führen bei dem Patienten mit mesangial-proliferativer Glomerulonephritis zur Besserung. Bei der endokapillär-proliferativen Glomerulonephritis bringt diese Kombination in einem Fall keine Änderung der Symptomatik, im zweiten Fall kann damit unter zusätzlicher Gabe von Cyclophosphamid eine Besserung erreicht werden. Die Therapie bei beiden Glomerulonephritisformen zeigen die Tab. 43 und 54.

8.5.6 Nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritisformen

Der Verlauf bei 3 Patienten, deren Nierenveränderungen soweit fortgeschritten sind, daß eine histologische Differenzierung nicht durchgeführt werden kann, wird unter Therapie nicht gebessert. Bei einem Patienten bleibt der Befund unverändert, bei den beiden anderen kommt es zur Verschlechterung (siehe Tab. 55).

8.5.7 Patienten ohne eindeutige histologische Diagnose

7 Fälle ohne eindeutige histologische Diagnose werden unter Behandlung 5 mal gebessert (71,4 %), 2 mal verschlechtern sie sich. Es wird mit Kortikoiden und/oder Indometacin behandelt, nur 3 mal wird ein Immunsuppressivum verabreicht. Die Verlaufsbesserungen unter Therapie sprechen dafür, daß in dieser Gruppe histologische Frühstadien vorliegen. Einzelheiten der Therapie finden sich in Tab. 56.

8.5.8 Lupus erythematodes-Nephritis

Der Verlauf der Lupus erythematodes-Nephritis kann bei unseren 3 Patienten nicht gebessert werden, weder bei der fokalen noch bei den diffusen Formen. Alle Patienten werden mit Immunsuppressiva behandelt. Die Therapie ist in Tab. 57 dargestellt.

Zwei Patienten entwickeln eine Niereninsuffizienz. Einer muß der chronischen Hämodialyse zugeführt werden, der andere verstirbt.

8.5.9 Diabetische Glomerulosklerose

Von den Patienten mit diabetischer Glomerulosklerose bessert sich die Symptomatik bei einem ohne spezifische Therapie des Nephrotischen Syndroms. Beim anderen kommt es unter Indometacin zur Verschlechterung mit zunehmender Niereninsuffizienz (siehe Tab. 58). Besserungen ohne Therapie sind vereinzelt beschrieben (84).

8.5.10 Nierenamyloidose

Bei den 3 Patienten mit Nierenamyloidose tritt unter Indometacin in einem Fall eine Besserung ein. Die beiden anderen Fälle zeigen eine zunehmende Niereninsuffizienz. Einer dieser Patienten verstirbt. Die Behandlung der Nierenamyloidose in unserer Untersuchungsgruppe ist in Tab. 59 dargestellt.

8.5.11 Patienten ohne histologische Diagnose

7 Patienten werden ohne Vorliegen eines histologischen Befundes behandelt. Bei 4 Patienten bessert sich der Gesamtbefund (57,1 %), bei einem bleibt er unverändert (14,3 %), bei zwei verschlechtert er sich (28,6 %). Besserungen können mit Kortikoid und/oder Indometacin und Cyclophosphamid erreicht werden. Ein Patient spricht auf eine Heparintherapie an.

Medikation, Dosen und Behandlungsdauer bei den Patienten ohne histologische Diagnose finden sich in Tab. 60.

9

Änderung des histologischen und immunhistologischen Befundes unter Therapie des Nephrotischen Syndroms

Bei 18 Patienten ist eine Rebiopsie durchgeführt worden, bei 4 Patienten findet eine Rebiopsie zweimal statt. In 14 Fällen liegt histologisch eine Zunahme des Befundes vor, 7 sind unverändert, nur ein Patient zeigt eine leichte Besserung. Die klinische Symptomatik ist dagegen zum Zeitpunkt der Rebiopsie bei 12 Patienten besser, bei 10 schlechter.

Immunhistologisch sind 13 der 22 Punktate untersucht. 6 Punktate zeigen einen verschlechterten, 5 einen unveränderten und zwei einen gebesserten Befund.

Histologische (1 Fall) und immunhistologische Besserungen (2 Fälle) finden sich in der Gruppe ohne eindeutige histologische Diagnose! Auch klinisch zeigen diese Befunde eine Besserung. Klinische Besserung bei histologischer Befundzunahme wird häufig beobachtet (34, 98).

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Bewertung der Histologie- und Immunhistologiebefunde

Von 66 Patienten sind die Biopsien histologisch untersucht worden. Bei 56 kommt der Pathologe zu einer eindeutigen histologischen Diagnose. Bei 10 Patienten ist eine eindeutige Einordnung des glomerulären Prozesses nicht möglich. Fortgeschrittene Nierenveränderungen weisen 3 Patienten auf, so daß der Grundprozeß nicht mehr bestimmt werden kann. Die restlichen 7 Fälle stellen möglicherweise Frühstadien von Glomerulonephritisformen dar. Verlaufsbeobachtungen über einen längeren Zeitraum liegen bei diesen Patienten nicht vor. Rebiopsien zu einem späteren Zeitpunkt hätten unter Umständen eine eindeutige Differenzierung erbracht. Für das Vorliegen von Frühstadien spricht auch das gute Ansprechen auf die Therapie (5 von 7 gebessert, d. s. 71,4 %) unter Methylprednisolon und Indometacin. Übergänge und damit Übergangsstadien von einer in eine andere Glomerulonephritisform werden vereinzelt beschrieben (47, 98). Nach THOENES W. (87, 88) verläuft eine Glomerulonephritis jedoch immer unter dem gleichen histologischen Bild.

Von den 66 Patienten sind 88 Punktate gewonnen worden. 68 Punktate sind auch immunhistologisch untersucht worden. Die Diagnose des Pathologen und des Immunhistologen stimmen in 48 Fällen überein, d. s. 70,6 %. Bei histologisch eindeutiger Diagnose beträgt die Übereinstimmung sogar 85,7 %. THOENES G. (86) berichtet von einer Übereinstimmung von 76 %. Die Immunfluoreszenzbefunde korrelieren fast immer mit eindeutigen histologischen Glomerulonephritisformen (37, 65, 68). Auch

Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes visceralis, Diabetes mellitus und Amyloidose zeigen charakteristische Immunfluoreszenzbefunde. Die Art der immunpathologischen Muster bleibt in den meisten Fällen während des Krankheitsverlaufes unverändert. Eine Zusammenstellung der typischen Immunbefunde bei Glomerulonephritisformen mit Nephrotischem Syndrom zeigt Abb. 55.

Alle bei uns vertretenen Glomerulonephritisformen sind bereits als Ursache eines Nephrotischen Syndroms beschrieben worden (19, 21, 48, 65, 79, 89), auch die mesangial- bzw. endokapilläre-proliferative Glomerulonephritis. Nach THOENES W. (89) kann jede Glomerulonephritis, zumindest phasenweise, mit einem Nephrotischen Syndrom einhergehen. Bei vielen Autoren stellen die Minimalveränderungen, auch bei Erwachsenen, die größte Gruppe (19, 79). Unter unseren Patienten ist die membranöse Glomerulonephritis am häufigsten vertreten (27,2 %), gefolgt von der fokal-segmental-sklerosierenden (19,6 %) und der membrano-proliferativen Glomerulonephritis (15,1 %). Der Grund für eine nur geringe Zahl von Minimalveränderungen liegt darin, daß solche Patienten, wenn sie in unsere Behandlung kommen, bereits anbehandelt sind und deshalb nicht für die Studie in Frage kommen.

2. Bewertung von Klinik und Therapieansprechen bei Nephrotischem Syndrom

Beim Vorliegen eines Nephrotischen Syndroms mit normalen Blutdruckwerten, Fehlen einer Hämaturie und normaler Nierenfunktion sind Minimalveränderungen, besonders bei Kindern, als Ursache wahrscheinlich (3, 48). Doch auch bei Erwachsenen liegen dem Nephrotischen Syndrom in bis zu 30 % Minimalveränderungen zugrunde (19). Das Nephrotische Syndrom bei Mini-

malveränderungen spricht fast immer auf Kortikoide an (87, 88). Liegt Steroidresistenz vor, handelt es sich meist nicht um Minimalveränderungen, sondern um Frühstadien einer fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis. Genaue histologische Untersuchung der marknahen Nierenabschnitte zeigen in solchen Fällen entsprechende diskrete Veränderungen (70). HYMAN (44) berichtet von 15 Rebiopsien, die eindeutig das Bild einer fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis zeigten, von denen jedoch 8 in der Erstbiopsie als Minimalveränderungen eingestuft worden waren.

Nach Remissionen unter Kortikosteroiden kommt es häufig zu Rezidiven (22, 94). Zusätzliche Gaben von Cyclophosphamid kann die Remission über mehrere Jahre verlängern (20, 24, 60). Unter Kortikoid und Cyclophosphamid wird auch das Verschwinden von Immunglobulinen in der immunfluoreszenzmikroskopischen Kontrollbiopsie beobachtet (5). Cyclophosphamid sollte nur verwendet werden, wenn zur Erhaltung der Remission hohe Kortikoiddosen nötig sind (3). Das Risiko einer längeren höher dosierten Kortikoidtherapie ist gegen das einer Zytostatikatherapie genau abzuwägen.

Die (peri-)membranöse Glomerulonephritis findet sich bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom in 10 - 20 % (19, 79). Bei uns liegt der Anteil mit 27 % höher. Das häufigere Vorkommen bei Männern (bis 75 %) können auch wir beobachten (9). Die Blutdruckwerte liegen häufig im Normbereich, die Nierenleistung ist weniger häufig eingeschränkt als bei der fokal-segmental-sklerosierenden und der membrano-proliferativen Glomerulonephritis (40, 52). Die Prognose ist nicht ungünstig. KINCAID-SMITH (47) findet eine 10-Jahresüberlebensrate von 80 %. Das Auftreten eines persistierenden Nephrotischen Syndroms verschlechtert die Prognose jedoch erheblich (40).

Unterschiedliche Auffassungen bestehen über die Therapie. Bei Kindern kommen nach HABIB (40) häufig Spontanremissionen vor, der Verlauf wird nach ihrer Auffassung durch Medikamente nicht beeinflusst. BLACK (8) errechnet aus Untersuchungen von 5 Arbeitsgruppen 35,5 % Remissionen unter Steroidtherapie, 37,9 % ohne Steroidbehandlung. Kortikosteroide sollen auch die Mortalität erhöhen (9). Nach UEDA dagegen sind 60 % der Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis steroid-sensibel (90). EHRENREICH (31) findet in einer unbehandelten Gruppe 47 % Nierenversagen, in einer mit Kortikoid behandelten Gruppe 15 %. Das Nephrotische Syndrom wird durch Kortikoide nur unwesentlich beeinflusst. Besserung der Proteinurie wertet er als prognostisch günstiges Zeichen. Ein deutlicher Rückgang der Proteinurie läßt sich in vielen Fällen mit Indometacin erzielen (54, 55). Beim therapieresistenten Nephrotischen Syndrom kann ein Zytostatikum verabreicht werden. Neben einer Besserung der klinischen Symptomatik wird eine Verlangsamung einer progredienten Niereninsuffizienz erreicht (59, 80, 98). Bei unseren Patienten erweist sich Cyclophosphamid wirksamer als Azathioprin und Chlorambucil. Die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis kann bei etwa 10 % aller Glomerulonephritispatienten nachgewiesen werden (25). Histologisch ist sie von Minimalveränderungen abzugrenzen (87, 88). Bei unseren Patienten mit Nephrotischem Syndrom ist sie in rund 20 % vertreten. Nephrotisches Syndrom, Hämaturie und Proteinurie sind häufige Symptome (44, 65, 70). Die Prognose ist ungünstig, die Erkrankung zeigt Progredienz. HYMAN (44) findet nach 9 Jahren nur noch bei einem Drittel normale Blutdruckwerte und uneingeschränkte Nierenfunktion. Bei unseren 13 Patienten verschlechtert sich die Nierenleistung bei 5 (d. s. 38,5 %) in einem Zeitraum von 1 bis 49 Monate (Durchschnitt 24 Monate).

Der Verlauf ist therapeutisch nur wenig zu beeinflussen, häufig besteht Therapieresistenz (91). Kortikosteroide bringen nur in Einzelfällen Besserung (3, 25, 44). Eine Verminderung der Proteinurie läßt sich bei uns durch Indometacin erreichen (54). Im Gegensatz zur Auffassung, Zytostatika hätten nur einen geringen Einfluß (91), können wir damit Besserungen erzielen. Die Fallzahlen sind jedoch zu niedrig, um Aussagen darüber treffen zu können, welches Zytostatikum sich als wirksamer erweist. Die membrano-proliferative Glomerulonephritis stellt eine seltene Glomerulonephritisform dar (98). In unserem Patientengut mit Nephrotischem Syndrom ist sie jedoch in 15,1 % vertreten. Das entspricht der von STERZEL (79) angegebenen Häufigkeit. Klinisch zeigt sie häufig Nephrotisches Syndrom, Hypertonie, Hämaturie und Einschränkung der Nierenleistung (22, 65). Charakteristisch und bei unseren Patienten nur auf die membrano-proliferative Glomerulonephritis beschränkt, ist eine Erniedrigung des Serumkomplementspiegels unter 80 mg/100 ml (87, 88). Ein Zusammenhang zwischen Höhe des Komplements und der Aktivität der membrano-proliferativen Glomerulonephritis besteht jedoch nicht (22, 23). Die Prognose ist ungünstig, besonders dann, wenn ein Nephrotisches Syndrom auftritt. Sie verschlechtert sich noch mehr bei bereits eingetretener Nierenfunktionseinschränkung (91).

Der Einfluß einer Therapie auf den Verlauf wird schlecht beurteilt. Steroide sollen keine Besserung bringen, Zytostatika wird wenig Erfolg zugeschrieben (3, 22, 25, 41). HABIB (41) beobachtet bei 66 Kindern 8 Remissionen unter Zytostatika, bei 69 Kindern 12 Remissionen ohne Therapie. VANRENTERGHAM (91) findet unter Indometacin eine höhere Überlebensrate und weniger Niereninsuffizienz als ohne Behandlung. In Kombination mit Cyclophosphamid kann eine signifikante Besserung der Proteinurie und Clearance erreicht werden.

Bei unseren Patienten tritt bei 8 von 10 Fällen eine Besserung ein. Verabreicht werden Kortikoide und Indometacin, sowie Immunsuppressiva, besonders Cyclophosphamid, alleine oder in Kombination. Im Vordergrund der Symptomatik stehen bei der endokapillär- bzw. mesangial-proliferativen Glomerulonephritis Hämaturie und Proteinurie, seltener ein Nephrotisches Syndrom (46, 74). Das erklärt die geringe Fallzahl in unserem Patientengut. Kortikoide allein bringen keine Besserung. Ein Rückgang der Symptomatik kann mit Indometacin und Chlorambucil, zum Teil kombiniert mit Methylprednisolon erreicht werden (74).

Bei den Formen, bei denen wegen fortgeschrittener Veränderungen die Diagnose nicht mehr möglich ist, steht neben dem ungünstigen Verlauf eine Therapieresistenz. Das unterstreicht die Erfahrung, daß Therapie, wenn sie erfolgreich sein soll, in einem möglichst frühen Stadium einsetzen muß. Die Besserungen unter Therapie bei 71 % der Patienten ohne eindeutige histologische Diagnose sprechen für das Vorliegen von Frühstadien, besonders deshalb, weil Kortikoide und Indometacin Erfolg bringen.

Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses visceralis weisen in 75 % Nierenveränderungen auf. Der Nierenbefall bestimmt häufig die Prognose. Nierenversagen ist in den meisten Fällen die Todesursache (62). Beim Nephrotischen Syndrom findet sich im Erwachsenenalter eine Lupus erythematoses-Nephritis in bis zu 7 % (19). In unserem Krankengut ist sie mit 4,5 % vertreten. Es sind nur Frauen betroffen (71). Fokale Formen zeigen meist nur einen pathologischen Harnbefund, membranöse häufig ein Nephrotisches Syndrom mit Verminderung der Nierenleistung. Bei diffus-proliferativen Formen kommen Nephrotisches Syndrom, Hypertonie und Niereninsuffizienz gehäuft vor (2). Fokale Formen sprechen gut auf Steroide an, diffus-proliferative zeigen nicht selten Steroidresistenz (2, 62).

Bei Steroidsensibilität verbessern hohe Dosen die Überlebensrate. Immunsuppressiva, in Kombination mit Kortikoiden, bessern die Symptomatik und die Prognose (43, 47, 56). Auch Besserungen des histologischen Bildes werden unter dieser Therapie beobachtet (43, 53). In unserem Krankengut sprechen weder die diffusen noch die fokalen Formen auf die Therapie an. Der Diabetes mellitus führt zu diffusen oder nodulären Nierenveränderungen (49). Die diffuse Form zeigt häufig Proteinurie ohne Einschränkung der Nierenfunktion, die noduläre mit verminderter Nierenleistung. Bei uns liegt in 3 % dem Nephrotischen Syndrom eine diabetische Glomerulosklerose zugrunde.

Eine spezifische Therapie der Nierenveränderungen beim Diabetes mellitus ist nicht bekannt. Die Prognose ist ungünstig, besonders schlecht bei Auftreten eines Nephrotischen Syndroms (48, 49, 71). Oberstes Ziel der Therapie bleibt es deshalb, mit diätetischer und medikamentöser Diabeteseseinstellung den Manifestationszeitpunkt der Mikroangiopathie hinauszuschieben (49). Eine Amyloidose als Ursache eines Nephrotischen Syndroms findet sich in bis zu 10 % bei Erwachsenen (19). Bei uns sind 3 Patienten betroffen (4,5 %). Führendes Symptom bei Amyloidablagerung in der Niere ist die Proteinurie. Trotz Nephrotischem Syndrom und eingeschränkter Nierenfunktion sind die Blutdruckwerte meist normal oder nur gering erhöht (7). Die Niereninsuffizienz stellt eine häufige Todesursache dar.

Eine spezifische Therapie besteht nicht (4, 7). Die Prognose ist, besonders bei Nierenbefall, schlecht (4, 51). LOWENSTEIN (51) berichtet von zwei Fällen mit sekundärer Amyloidose, bei denen unter Therapie des Grundprozesses eine Remission der Proteinurie eintrat, ohne daß die Amyloidablagerungen in den Nieren weniger wurden.

Bei den Patienten ohne Kenntnis der Histologie tritt in 4 von 7 Fällen unter Therapie eine Besserung der Symptomatik ein. Eine Wertung des Therapieerfolges ist nicht möglich, da nicht feststeht, wie häufig die besser therapierbaren Formen Minimalveränderungen oder perimembranöse Glomerulonephritis vertreten sind. Nachdem der Komplementspiegel in allen Fällen über 80 mg % liegt, kann nur als sicher angesehen werden, daß keine membrano-proliferative Glomerulonephritis vorliegt.

Nach verbreiteter Ansicht (9, 20, 59, 83, 84) konnte bisher die Wirksamkeit einzelner Therapieformen beim Nephrotischen Syndrom mit Ausnahme bei Minimalveränderungen und Lupus erythematodes-Nephritis nicht erwiesen werden. Doch lassen sich immer wieder bei allen Glomerulonephritisformen unter Therapie mit Kortikoiden, Indometacin und Immunsuppressiva Besserungen erzielen. Auch wenn es sich bei unserer Untersuchung nicht um eine kontrollierte Studie handelt, bekräftigt sie doch diese Erfahrung. Das gilt für die perimembranöse Glomerulonephritis ebenso wie für die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis, ganz besonders aber für die membrano-proliferative Glomerulonephritis, deren schlechtes Ansprechen bisher beschrieben wird. Doch erfordert die perimembranöse Glomerulonephritis nach unserer Meinung ein weniger aggressives Vorgehen als die fokal-segmental-sklerosierende und die membrano-proliferative Glomerulonephritis. Die klinische Symptomatik kann zwar für eine histologische Form mehr als für eine andere sprechen. So finden sich hypertone Blutdruckwerte kaum bei Minimalveränderungen, dagegen häufig bei fokal-segmental-sklerosierender und membrano-proliferativer Glomerulonephritis. Ähnliches gilt für die Hämaturie. Doch kann von der klinischen Symptomatik im Einzelfall nicht auf die histologische Form geschlossen werden, ausgenommen beim Vorliegen einer Komplementerniedrigung unter 80 mg/100 ml.

Man sollte deshalb bei jedem Nephrotischen Syndrom eine perkutane Nierenbiopsie zur Abklärung durchführen. Bei der Differenzierung erweist sich neben der histologischen die immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung als wertvoll (68, 78, 86). Die histologische Diagnose gibt Auskunft über die Prognose und damit über die einzuschlagende Therapie. Prognostisch ungünstige Formen rechtfertigen die frühzeitige Anwendung einer aggressiven, zytostatischen Therapie. Ausschlaggebend für den Erfolg ist, wie stark bei Beginn der Therapie die proliferativen Veränderungen fortgeschritten sind (79). Bei uns zeigen die Formen mit nur geringen (d. h. minimalen) Veränderungen die besten Ergebnisse, während bei Lupus erythematoses-Nephritis und weit fortgeschrittenen Nierenveränderungen kein Erfolg zu verzeichnen ist. Die membrano-proliferative Glomerulonephritis spricht mit 80 % mehr an als die perimembranöse Glomerulonephritis. Auch bei der fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis kann in 38,5 % eine Besserung erzielt werden. In den meisten Fällen sind keine Totalremissionen zu verzeichnen. Doch stellt die Verlangsamung der Progredienz bereits einen Erfolg dar. Auch im Zeitalter der chronischen Hämodialyse und der Nierentransplantation (84) kann man nach unserer Meinung den Spontanverlauf einer Glomerulonephritis nicht abwarten, zumal beide Therapieformen ebenfalls Probleme und Risiken bieten. Kontrollierte prospektive Studien sind notwendig.

Solange keine Therapie der Wahl angeboten werden kann, sollte immer wieder versucht werden, im Einzelfall - nach histologischer Diagnosesicherung - den Verlauf einer chronischen Glomerulonephritis mit Nephrotischem Syndrom zu beeinflussen. Wir sind der Meinung, in der vorliegenden Studie gezeigt zu haben, daß dies in vielen Fällen möglich ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Die Verteilung histologischer Glomerulonephritisformen bei 73 Patienten mit Nephrotischem Syndrom aus der 4. Medizinischen Klinik wird aufgezeigt.
- 2) Eine Übereinstimmung der histologischen und immunhistologischen Diagnosen in 70 % wird gefunden. Bei eindeutiger histologischer Diagnose beträgt die Übereinstimmung 85 %.
- 3) Die klinischen Befunde beim Nephrotischen Syndrom werden dargestellt. Die Symptomatik bei der perimembranösen, der fokal-segmental-sklerosierenden und der membrano-proliferativen Glomerulonephritis wird verglichen.
- 4) Außer bei der membrano-proliferativen Glomerulonephritis kann keine eindeutige Korrelation zwischen Klinik und histologischem Befund gefunden werden.
- 5) Der Verlauf unter spezifischer Therapie wird dargelegt. Dabei kann gezeigt werden, daß unter Therapie, außer bei den Minimalveränderungen und der perimembranösen Glomerulonephritis auch bei der membrano-proliferativen und fokal-segmental-sklerosierenden Glomerulonephritis Erfolge zu erzielen sind.

VII. Anhang

Tabellen

Abbildungen

Tab. 4

Zahl der durchgeführten perkutanen Nierenpunktionen
bei den verschiedenen Gruppen der Glomerulonephritis
mit Nephrotischem Syndrom (73 Patienten)

Gruppe	1.Punktion	2.Punktion	3.Punktion
Minimalveränderungen	4	1	-
Perimembranöse Glomerulonephritis	18	6	1
Fokal-segmental-skle- rosierende Glomerulo- nephritis	13	2	1
Membrano-proliferati- ve Glomerulonephritis	10	2	1
Endokapillär-prolife- rative Glomerulonephri- tis	2	-	-
Mesangial-proliferati- ve Glomerulonephritis	1	-	-
nicht mehr klassifi- zierbare Glomerulo- nephritis	3	2	-
nicht eindeutige Glomerulonephritis	7	2	1
Lupus erythematoses- Nephritis	3	2	-
Diabetische Glomeru- losklerose	2	-	-
Nierenamyloidose	3	1	-
ohne histologische Diagnose	7	-	-

Tab. 5

Immunhistologische Muster bei 3 Patienten mit Minimal-
veränderungen (4 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib- rino- gen	Beurteilung
Punktat 1				(+)		Minimaltyp
Punktat 2				(+)		Minimaltyp
Punktat 3	(+)	(+)				Minimaltyp
Punktat 4						negativer Befund

Tab. 6

Immunhistologische Muster bei 15 Patienten mit peri-
membranöser Glomerulonephritis (18 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
5 Punktate	+ bis +++	o bis (+)		+		perimembranöser Typ
8 Punktate	+ bis +++	o bis (+)		+++		perimembranöser Typ
3 Punktate	+++	+		+++		perimembranös, aty- pisch segmental betont
1 Punktat	+++	(+)	(+)	+++		atypisch peri- membranös
1 Punktat	+			+		nicht perimemb- ranös

Tab. 7

Immunhistologische Muster bei 10 Patienten mit fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis (12 Patienten)

histologisch eindeutige Fälle	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
3 Punktate	o bis +	+		+	o bis +	fokal-segmental-sklerosierend
5 Punktate	o bis +	+ bis +++		+++	o bis +	fokal-segmental-sklerosierend
1 Punktat	+++	+		+++		perimembranöser Typ
histologisch nicht eindeutige Fälle						
2 Punktate		o bis +++		o bis (+)		fokal-segmental-sklerosierend
1 Punktat				+		nicht eindeutig

Tab. 8

Immunhistologische Muster bei 9 Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis (10 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1 Punktat	(+)			+		membrano-proliferativer Typ
7 Punktate	o bis +++	o bis +		+++		membrano-proliferativer Typ
1 Punktat	+		+	+	(+)	nicht eindeutig membrano-proliferativ
1 Punktat		+		+++		nicht eindeutig membrano-proliferativ

Tab. 9

Immunhistologische Muster bei 2 Patienten mit endo-
kapillär-proliferativer Glomerulonephritis (2 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1 Punktat	(+)		+++	+++	+++	keine eindeutige Einordnung möglich
1 Punktat	+	+	+++	+	(+)	keine eindeutige Einordnung möglich

Tab. 10

Immunhistologisches Muster bei 1 Patienten mit
mesangial-proliferativer Glomerulonephritis

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1 Punktat	(+)	+	+++	+++	(+)	nicht eindeutig Mesangialtyp

Tab. 11

Immunhistologische Muster bei 3 Patienten mit nicht
mehr klassifizierbarer Glomerulonephritis (5 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1 Punktat	+	+++	+++	+	+++	nicht mehr möglich
1 Punktat	+	+	+++	+		nicht mehr möglich
1 Punktat		(+)		+++		nicht mehr möglich
1 Punktat	(+)	(+)		+++		nicht mehr möglich
1 Punktat		+	(+)	+		nicht möglich

Tab. 12

Immunhistologische Muster bei 7 Patienten mit histo-
logisch nicht eindeutiger Glomerulonephritis (9 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1. Patient	+	(+)		+++		Mesangial-Typ
2. Patient						negativer Befund
3. Patient	+	+++	+++	+++	+++	membrano-proliferativer Typ
4. Patient	+++	(+)	(+)	+++		perimembranöser Typ
	+			+		
5. Patient	+		+	+		nicht eindeutig perimembranöser Typ
6. Patient	+	(+)		(+)		membranöser Typ
	(+)	+		(+)		
7. Patient	(+)					deskriptiv minimaler Befund

Tab. 13

Immunhistologische Muster bei 3 Patienten mit Lupus
erythematoses - Nephritis (4 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1 Punktate	+++	+++	+++	+++		endokapillärer Befund
1 Punktate	+++		(+)	+++		Mesangial-Typ
1 Punktate	+++	+	+	+		Mesangial-Typ
1 Punktate	+	+	+	+++		Mesangial -Typ

Tab. 14

Immunhistologische Muster bei 2 Patienten mit
Diabetischer Glomerulosklerose (2 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1. Patient	(+)			(+)		zum Histologiebefund passend
2. Patient	++			(+)		zum Histologiebefund passend

Tab. 15

Immunhistologische Muster bei 3 Patienten mit
Nierenamyloidose (4 Punktate)

	IgG	IgM	IgA	C ₃	Fib.	Beurteilung
1 Punktate	+++		+++	+++		zum Histologiebefund passend
1 Punktate	(+)	+		+++		zum Histologiebefund passend
1 Punktate		+	+	+		zum Histologiebefund passend
1 Punktate	(+)	+		+++		zum Histologiebefund passend

Tab. 16

Geschlechtsverteilung bei den verschiedenen Gruppen der
Glomerulonephritis mit Nephrotischem Syndrom(73 Patienten)

	Männer		Frauen	
	Zahl	prozen- tualer Anteil	Zahl	prozen- tualer Anteil
Minimalveränderungen	2	50	2	50
perimembranöse Glomerulo- nephritis	14	77,8	4	22,2
fokal-segmental-sklerosie- rende Glomerulonephritis	7	53,8	6	46,2
membrano-proliferative Glomerulonephritis	4	40	6	60
endokapillär-proliferative Glomerulonephritis	1	50	1	50
mesangial-proliferative Glomerulonephritis	1	100	-	-
nicht mehr klassifizier- bare Glomerulonephritis	2	66,7	1	33,3
histologisch nicht eindeu- tige Glomerulonephritis	2	28,6	5	71,4
Lupus erythematodes- Nephritis	-	-	3	100
Diabetische Glomerulo- sklerose	2	100	-	-
Nierenamyloidose	2	66,7	1	33,3
Patienten mit Glomerulo- nephritis ohne histolo- gische Diagnose	6	85,7	1	14,3

Tab. 17

Ödeme bei den verschiedenen Gruppen der Glomerulonephritis
mit Nephrotischem Syndrom (73 Patienten)

	Ödeme		keine Ödeme	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
Minimalveränderungen	4	100	-	-
perimembranöse Glomerulonephritis	11	61,1	7	38,9
fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis	8	61,5	5	38,5
membrano-proliferative Glomerulonephritis	9	90	1	10
endokapillär-proliferative Glomerulonephritis	1	50	1	50
mesangialproliferative Glomerulonephritis	-	-	1	100
nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritis	2	66,7	1	33,3
histologisch nicht eindeutige Glomerulonephritis	6	85,7	1	14,3
Lupus erythematodes-Nephritis	1	33,3	2	66,7
Diabetische Glomerulosklerose	2	100	-	-
Nierenamyloidose	3	100	-	-
Patienten mit Glomerulonephritis ohne histologische Diagnose	1	14,3	6	85,7

Tab. 18

Verteilung normo- und hypertoner Blutdruckwerte bei
73 Patienten mit Nephrotischem Syndrom bei den ver-
schiedenen histologischen Gruppen

	Normotonie		Hypertonie	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
Minimalveränderungen	4	100	-	-
perimembranöse Glomerulonephritis	11	61,1	7	38,9
fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis	4	30,8	9	69,2
membrano-proliferative Glomerulonephritis	2	20	8	80
endokapillär-proliferative Glomerulonephritis	1	50	1	50
mesangial-proliferative Glomerulonephritis	-	-	1	100
nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritis	1	33,3	2	66,7
histologisch nicht eindeutige Glomerulonephritis	3	42,9	4	57,1
Lupus erythematodes-Nephritis	-	-	3	100
Diabetische Glomerulo-Sklerose	1	50	1	50
Nierenamyloidose	3	100	-	-
Patienten mit Glomerulonephritis ohne histologische Diagnose	6	85,7	1	14,3

Tab. 19

24-Stunden-Proteinurie bei 73 Patienten mit Nephro-
tischem Syndrom

24-Stunden-Proteinurie(g)	Patienten	prozentualer Anteil
3 - 6,99	48	65,8
7,0 - 10,49	17	23,3
10,5 - 13,99	3	4,1
14,0 - 17,49	2	2,7
17,5 - 20,99	3	4,1

Tab. 20

Gesamteiweiß im Serum bei 73 Patienten mit Nephro-
tischem Syndrom

Gesamteiweiß (g/100 ml)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 3	1	1,4
3 - 4,49	21	28,8
4,5 - 5,99	36	49,3
6,0 - 7,49	14	19,1
über 7,5	1	1,4

Tab. 21

Albumin- und α_1 -Globulin-Fraktion bei 73 Patienten
mit Nephrotischem Syndrom

Albumin - α_1 - Globulin-Fraktion (Relativ - %)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 30	2	2,7
30 - 44,9	13	17,8
45 - 59,9	44	60,3
über 60	14	19,2

Tab. 22

α_2 -Globulin-Fraktion bei 73 Patienten mit Nephro-
tischem Syndrom

α_2 - Globulin - Fraktion (Relativ - %)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 10	10	13,7
10 - 19,9	40	54,8
20 - 29,9	15	20,5
30 - 39,9	4	5,5
über 40	4	5,5

Tab. 23

β -Globulin-Fraktion bei 73 Patienten mit Nephro-
tischem Syndrom

β - Globulin - Fraktion (Relativ - %)	Patienten	prozentua- ler Anteil
5 - 9,9	15	20,5
10 - 14,9	39	53,4
15 - 19,9	17	23,3
über 20	2	2,7

Tab. 24

γ -Globulin-Fraktion bei 73 Patienten mit Nephro-
tischem Syndrom

γ - Globulin - Fraktion (Relativ - %)	Patienten	prozentua- ler Anteil
unter 10,5	13	17,8
10,5 - 20,9	46	63,0
über 21,0	14	19,2

Tab. 25

Hämaturie bei 73 Patienten mit Nephrotischem Syndrom

Erythrozyten pro mm ³ Urin	Patienten	prozentua- ler Anteil
0 - 5	39	53,4
6 - 10	10	13,7
11 - 50	16	21,9
52 - 100	4	5,5
101 - 200	1	1,4
Makrohämaturie	3	4,1

Tab. 26

Hämaturie bei den verschiedenen Gruppen der Glomerulonephritis mit
Nephrotischem Syndrom (73 Patienten)

	Erythrozyten pro mm ³ Urin						Makro- hämaturie
	0 - 5	6 - 10	11 - 50	51-100	101-200		
Minimalveränderungen (n=4)	3	1					
Perimembranöse Glomerulonephritis (n = 18)	12	2	1	1			2
Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis (n = 13)	8	1	4				
Membrano-proliferative Glomerulonephritis (n = 10)	1	2	4	1	1		1
Endokapillär-proliferative Glomerulonephritis (n = 2)			1	1			
Mesangial-proliferative Glomerulonephritis (n = 1)			1				
nicht mehr klassifizierbare Glomerulonephritis (n = 3)	2			1			
histologisch nicht eindeutige Glomerulonephritis (n = 7)	5	1	1				
Lupus erythematodes-Nephritis (n = 3)		1	2				
Diabetische Glomerulosklerose (n = 2)		1	1				
Nieranamyloidose (n = 3)	2	1					
Glomerulonephritis ohne histologische Diagnose	4	1	2				

Tab. 27

Cholesterinwerte im Serum bei 73 Patienten mit Nephro-
tischem Syndrom

Cholesterin (mg/100 ml)	Patienten	prozentua- ler Anteil
unter 199,9	1	1,4
200 - 299,9	20	28,6
300 - 399,9	20	28,6
400 - 499,9	13	18,5
500 - 599,9	11	15,7
600 - 699,9	3	4,3
über 700	2	2,9

Tab. 28

Veresterte Fettsäuren im Serum bei 43 Patienten mit
Nephrotischem Syndrom

veresterte Fettsäuren (mg/100 ml)	Patienten	prozentua- ler Anteil
300 - 449,9	4	9,3
450 - 599,9	16	37,2
600 - 749,9	8	18,6
750 - 899,9	11	25,6
900 - 1049,9	1	2,3
1500	1	2,3
1800	2	4,7

Tab. 29

Fibrinogen im Serum bei 24 Patienten mit Nephro-
tischem Syndrom

Fibrinogen (mg/100 ml)	Patienten	prozentua- ler Anteil
unter 300	1	4,2
300 - 449,9	8	33,3
450 - 599,9	6	25,0
600 - 749,9	8	33,3
über 750	1	4,2

Tab. 30

Thrombelastogramm bei 44 Patienten mit Nephrotischem Syndrom : r - Zeit (Normalwert 150 - 250 %)

r - Zeit (%)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 150	8	18,2
150 - 250	32	72,7
über 250	4	9,1

Tab. 31

Thrombelastogramm bei 44 Patienten mit Nephrotischem Syndrom : k - Zeit (Normalwert 100 - 200 %)

k - Zeit (%)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 75	3	6,8
75 - 200	39	88,6
über 200	2	4,5

Tab. 32

Thrombelastogramm bei 44 Patienten mit Nephrotischem Syndrom : maximale Amplitude (Normalwert 90 - 170 %)

maximale Amplitude (%)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 90	2	4,5
90 - 165	26	59,1
über 165	16	36,4

Tab. 33

Partielle Thromboplastinzeit bei 56 Patienten mit Nephrotischem Syndrom (Normalwert 40 - 55 sek.)

partielle Thromboplastinzeit (sek.)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 36	8	14,3
36 - 54	43	76,8
über 54	5	8,9

Tab. 34

Calcium-Thromboplastinzeit (Quick) bei 69 Patienten mit Nephrotischem Syndrom (Normalwert 60 - 100 %)

Calcium-Thromboplastinzeit (%)	Patienten	prozentualer Anteil
unter 60	3	4,3
60 - 79,9	15	21,7
80 - 99,9	16	23,2
100	35	50,7

Tab. 35

Komplement (C₃) im Serum bei 66 Patienten mit
Nephrotischem Syndrom (Normalwert 90 - 150 mg/100 ml)

Komplement (mg/100 ml)	Patienten	prozentua- ler Anteil
bis 39,9	2	3,0
40 - 79,9	8	12,1
80 - 119,9	6	9,1
120 - 159,9	34	51,5
160 - 199,9	11	16,7
über 200	5	7,6

Tab. 36

Kreatininwerte im Serum bei 73 Patienten mit
Nephrotischem Syndrom

Kreatinin (mg/100 ml)	Patienten	prozentua- ler Anteil
bis 1,2	40	54,8
1,21 - 2,0	23	31,5
2,01 - 3,0	8	11,0
über 3,01	2	2,7

Tab. 37

Kreatininwerte bei den verschiedenen Gruppen der
Glomerulonephritis mit Nephrotischem Syndrom

(73 Patienten)

	Kreatinin(mg/100 ml)			
	bis 1,2	1,21- 2,0	2,01 - 3,0	über 3,0
Minimalveränderungen (n = 4)	3			1
Perimembranöse Glomerulo- nephritis (n = 18)	12	6		
Fokal-segmental-sklerosie- rende Glomerulonephritis (n = 13)	5	5	3	
Membrano-proliferative Glomerulonephritis (n = 10)	2	4	4	
Endokapillär-prolifera- tive Glomerulonephritis (n = 2)	2			
Mesangial-proliferative Glomerulonephritis (n = 1)	1			
nicht mehr klassifizier- bare Glomerulonephritis (n = 3)	1	2		
histologisch nicht ein- deutige Glomerulonephri- tis (n = 7)	4	3		
Lupus erythematosides- Nephritis (n = 3)	2			1
Diabetische Glomerulo- sklerose (n = 2)		1	1	
Nierenamyloidose (n = 3)	3			
Glomerulonephritis ohne histologische Diagnose (n = 7)	5	2		

Tab. 38

Kreatininclearance bei 54 Patienten mit Nephrotischem
Syndrom

Kreatininclearance (ml/min)	Patienten	prozentua- ler Anteil
25 - 49,9	9	16,7
50 - 74,9	10	18,5
75 - 99,9	14	25,9
100 - 124,9	10	18,5
125 - 149,9	7	13,0
150 - 174,9	9	7,4

Tab. 39

Kreatininclearance bei den verschiedenen Gruppen der
Glomerulonephritis mit Nephrotischem Syndrom

(54 Patienten)

	Kreatininclearance (ml/min)		
	unter 50	50 - 100	über 100
Minimalveränderungen (n = 1)		1	
Perimembranöse Glomerulo- nephritis (n = 14)		9	5
Fokal-segmental-sklerosie- rende Glomerulonephritis (n = 10)	1	5	4
Membrano-proliferative Glomerulonephritis (n = 9)	2	3	4
Endokapillär-prolifera- tive Glomerulonephritis (n = 2)		1	1
Mesangial-proliferative Glomerulonephritis (n = 1)			1
nicht mehr klassifizier- bare Glomerulonephritis (n = 2)	1	1	
histologisch nicht ein- deutige Glomerulonephritis (n = 7)	3	2	2
Lupus erythematodes- Nephritis (n = 1)	1		
Diabetische Glomerulo- sklerose (n = 1)	1		
Nierenamyloidose (n = 1)		1	
Glomerulonephritis ohne histologische Diagnose (n = 5)		1	4

Tab. 40

Gegenüberstellung der Mittelwerte von Gesamteiweiß und Eiweißelektrophorese bei Patienten mit dem klinischen Leitsymptom Nephrotisches Syndrom (n=73), Proteinurie (n=12) und Hämaturie (n=17)

	Nephrotisches Syndrom	Proteinurie	Hämaturie
Gesamteiweiß (g/100 ml)	5,11	7,03	7,40
Albumin- und α 1-Globulin-Fraktion (Relativ-%)	51,18	61,38	60,09
α 2-Globulin-Fraktion (Relativ-%)	18,49	8,45	7,61
β Globulin-Fraktion (Relativ-%)	12,74	10,43	9,91
γ Globulin-Fraktion (Relativ-%)	15,09	18,18	18,80

Tab. 41

Gegenüberstellung der Mittelwerte von Cholesterin und veresterten Fettsäuren bei Patienten mit dem klinischen Leitsymptom Nephrotisches Syndrom, Proteinurie und Hämaturie

	Nephrotisches Syndrom		Proteinurie		Hämaturie	
	Patienten	Mittelwert	Patienten	Mittelwert	Patienten	Mittelwert
Cholesterin (mg/100 ml)	70	411,07	12	283,03	17	207,46
veresterte Fettsäuren (mg/100 ml)	44	701,18	12	436,71	17	356,00

Tab. 42 - 44

Gegenüberstellung der Ergebnisse des Thrombelastogramms bei Glomerulonephritis mit dem klinischen Leitsymptom Nephrotisches Syndrom (n=44), Proteinurie (n=6) und Hämaturie (n=12)

Tab. 42

r - Zeit (%)	Nephrotisches Syndrom		Proteinurie		Hämaturie	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
unter 150	8	18,2	-	-	4	33,3
150 - 250	32	72,7	6	100	8	66,7
über 250	4	9,1	-	-	-	-

Tab. 43

k - Zeit (%)	Nephrotisches Syndrom		Proteinurie		Hämaturie	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
unter 75	3	6,8	5	25,0	3	25,0
75 - 200	39	88,6	5	88,3	6	50,0
über 200	2	4,5	1	16,7	3	25,0

Tab. 44

	Nephrotisches Syndrom		Proteinurie		Hämaturie	
maximale Amp- litude (%)	Patien- ten	prozen- tualer Anteil	Patien- ten	prozen- tualer Anteil	Patien- ten	prozen- tualer Anteil
unter 90	2	4,5	-	-	1	8,3
90 - 165	26	59,1	6	100	8	66,7
über 165	16	36,4	-	-	3	25,0

Tab. 45

Gegenüberstellung der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT)
bei Glomerulonephritis mit dem klinischen Leitsymptom
Nephrotisches Syndrom (n=56), Proteinurie (n=11) und
Hämaturie (n=13)

PTT (sec)	Nephrotisches Syndrom		Proteinurie		Hämaturie	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
unter 36	8	14,3	2	18,2	2	15,4
36 - 54	43	76,8	9	81,2	11	84,6
über 54	5	8,9	-	-	-	-

Tab. 46

Gegenüberstellung der Calcium-Thromboplastinzeit (Quick)
bei Glomerulonephritis mit dem klinischen Leitsymptom
Nephrotisches Syndrom (n=69), Proteinurie (n=12) und
Hämaturie (n=16)

Quick (%)	Nephrotisches Syndrom		Proteinurie		Hämaturie	
	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil	Patienten	prozentualer Anteil
unter 60	3	4,3	-	-	1	6,3
60 - 79,9	15	21,7	3	25,0	6	37,5
80 - 99,9	16	23,2	4	33,3	3	18,7
100	35	50,7	5	41,7	6	37,5

Verschlechterung der Nierenleistung bei den verschie-
denen Gruppen der Glomerulonephritis mit Nephrotischem
Syndrom (72 Patienten)

	Patienten mit Niereninsuffizienz		
	Gesamt- zahl	prozentua- ler Anteil	chron.Hä- modialyse
Perimembranöse Glomerulo- nephritis (n = 18)	2	11,1	1
Fokal-segmental-sklerosie- rende Glomerulonephritis (n = 13)	5	38,5	1
Membrano-proliferative Glomerulonephritis (n = 10)	2	20,0	1
nicht mehr klassifizier- bare Glomerulonephritis (n = 3)	1	33,3	1
Lupus erythematoses- Nephritis (n = 3)	2	66,7	1
Diabetische Glomerulo- sklerose (n = 2)	1	50,0	-
Nierenamyloidose (n = 3)	2	66,7	-
Glomerulonephritis ohne histologische Diagnose	1	14,3	1

Tab. 48

Todesfälle während der Verlaufsbeobachtung bei 72
Patienten mit Glomerulonephritis mit Nephrotischem
Syndrom

	Todesfälle	Todesursache
Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis	2	Hydrops universalis Hirnödeme
		Lungenembolie, Lungenödem, Hirnödeme
Lupus erythematosus-Nephritis	1	Herzinsuffizienz, Lungenödem, Hirnödeme
Nierenamyloidose	1	unbekannt

Tab. 49

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 4 Patienten
mit Minimalveränderungen
 (7 Kontrolluntersuchungen)

Medikation	Minimaldosis	Maximaldosis	durchschnittliche Tagesdosis	durchschnittliche Gesamtdosis	durchschnittliche Medikationsdauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
Methylprednisolon	4	96	20,9	5980	285	5		1
Methylprednisolon + Cyclophosphamid	20	50	13,9	2520	181	1		
	50	50	50	9050				

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 50

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 17 Patienten
mit perimembranöser Glomerulonephritis

55 Kontrolluntersuchungen; davon 1 ohne vorhergehende spezifische Therapie, 10 nach Therapiepause und 44 nach spezifischer Behandlung

Medikation	Minimal-dosis	Maximal-dosis	durchschnittliche Tagesdosis	durchschnittliche Gesamtdosis	durchschnittliche Medikationsdauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
ohne spezif. Therapie								1
Therapiepause						2	4	4
Methylprednisolon	4	160	11,1	5146	463	7	4	1
Indometacin	75	200	165,9	38495	232	6	7	6
Methylprednisolon + Indometacin	20	100	46	2060	45	2		
	50	200	102,2	4600				
Cyclophosphamid	50	300	141,2	18925	134	4		
Methylprednisolon + Cyclophosphamid	8	100	18,9	3380	178		2	
	50	200	111,6	19875				
Methylprednisolon + Azathioprin	20	125	30,3	6318	208		2	
	100	150	141,2	29380				
Indometacin + Chlorambucil	100	200	103,5	11800	114		1	
	15	15	15	1710				
Heparin								2

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 51

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 13 Patienten
mit fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis

41 Kontrolluntersuchungen; 9 nach Therapiepause, 32
nach spezifischer Behandlung

Medikation	Mini- mal- dosis	Maxi- mal- dosis	durch- schnitt- liche Ta- gesdosis	durch- schnitt- liche Ge- samtdo- sis	durch- schnitt- liche Me- dikations- dauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
Therapie- pause						6	2	1
Methylpred- nisolon	4	200	17,1	2192	128	1	3	4
Indometacin	100	150	140,8	43100	306	4	3	2
Methylpred- nisolon + Indometacin	20 100	120 150	37,8 115,7	5556 17000	147	1		1
Cyclophos- phamid	100	200	134, 1	16500	123	3		
Azathioprin	150	150	150	50400	336			1
Chlorambu- cil	10	10	10	3580	358	1		
Methylpred- nisolon + Cyclophos- phamin	20 100	100 150	133,3 120,3	3600 3250	27	1		
Methylpred- nisolon + Azathioprin	12 150	100 300	19,3 181,9	1600 15100	83	1		1
Methylpred- nisolon + Chlorambucil	16 5	100 15	18,8 6	2838 905	151	1		2
Cyclophos- phamid + Indometacin	50 150	150 150	133,5 150	35500 39900	266			2

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 52

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 10 Patienten
mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis

30 Kontrolluntersuchungen; 1 ohne vorhergehende spezifische Therapie, 29 nach spezifischer Behandlung

Medikation	Minimal- dosis	Maximal- dosis	durchschnittliche Tagesdosis	durchschnittliche Gesamtdosis	durchschnittliche Medikationsdauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
ohne spezif. Therapie								1
Methylprednisolon	4	120	17,4	3642	209	5	1	2
Indometacin	50	150	94,7	29550	312	5	1	
Methylprednisolon + Indometacin	4 50	160 200	15,1 83,2	2160 11900	143	4	1	
Methylprednisolon + Cyclophosphamid	8 50	40 150	29 57,5	4268 8450	147	1	1	1
Methylprednisolon + Chlorambucil	12 5	32 5	12,8 5	4950 1930	386	1		
Indometacin + Azathioprin	100 50	200 150	113,8 62,4	23900 13100	210	1	1	1
Methylprednisolon + Indometacin + Cyclophosphamid	16 25 50	120 150 100	22,8 49,2 68,5	4260 9200 12800	187	3		

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 53

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 2 Patienten
mit endokapillär-proliferativer Glomerulonephritis

(5 Kontrolluntersuchungen)

Medikation	Mini- mal- dosis	Maxi- mal- dosis	durch- schnitt- liche Ta- gesdosis	durch- schnitt- liche Ge- samtdo- sis	durch- schnitt- liche Me- dikations- dauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
Methylpred- nisolon + Heparin	40	200	105,3	3160	30			1
Methylpred- nisolon + Indometacin	20 100	60 150	23,1 102,9	3100 1380	134		1	
Methylpred- nisolon + Indometacin + Cyclophos- phamid	36 50 50	100 50 150	36,9 50 51,4	2546 3450 3550	69	2		1

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 54

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 1 Patienten
mit mesangial-proliferativer Glomerulonephritis

Medikation	Mini- mal- dosis	Maxi- mal- dosis	durch- schnitt- liche Ta- gesdosis	durch- schnitt- liche Ge- samtdo- sis	durch- schnitt- liche Me- dikations- dauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
Methylpred- nisolon + Indometacin	8 100	40 100	8,6 100	3008 35100	351	1		

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 55

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 3 Patienten
mit histologisch nicht mehr klassifizierbarer Glo-
merulonephritis

10 Kontrolluntersuchungen; 3 ohne vorhergehende spezifische Therapie, 7 nach spezifischer Behandlung

Medikation	Minimaldosis	Maximaldosis	durchschnittliche Tagesdosis	durchschnittliche Gesamtdosis	durchschnittliche Medikationsdauer	Ergebnis		
						+	o	-
ohne spezif. Therapie	mg	mg	mg	mg	Tage		1	2
Heparin								1
Indometacin	75	150	111,4	28075	252		1	2
Cyclophosphamid	100	250	116,6	10500	90		2	1

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 56

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 7 Patienten
mit histologisch nicht eindeutiger Glomerulonephritis
 (14 Kontrolluntersuchungen)

Medikation	Mini- mal- dosis	Maxi- mal- dosis	durch- schnitt- liche Ta- gesdosis	durch- schnitt- liche Ge- samtdo- sis	durch- schnitt- liche Me- dikations- dauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
Methylpred- nisolon	12	80	61,9	1300	21	1	1	
Indometacin	100	200	127,3	16550	130	2	1	2
Methylpred- nisolon + Indometacin	6	100	10,6	1526	144	4		
	100	150	113,8	16400				
Azathioprin	50	150	72,5	20800	287		1	
Methylpred- nisolon + Azathioprin	12	12	12	1308	109		1	
	100	100	100	10900				
Indometacin + Azathioprin	100	200	180	68580	381	1		
	150	150	150	57150				

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 57

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 3 Patienten
mit Lupus erythematodes - Nephritis

9 Kontrolluntersuchungen; 1 ohne vorhergehende spezifische Therapie, 8 nach spezifischer Behandlung

Medikation	Minimal-dosis	Maximal-dosis	durchschnittliche Tagesdosis	durchschnittliche Gesamtdosis	durchschnittliche Medikationsdauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
ohne spezif. Therapie								1
Azathioprin	50	150	70,1	20650	286			1
Chlorambucil	5	12	5,1	1033	205	1	1	2
Methylprednisolon + Azathioprin	8 100	1000 250	76,6 119	7430 11543	97	1		2

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 58

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 2 Patienten
mit diabetischer Glomerulosklerose

3 Kontrolluntersuchungen; 1 ohne vorhergehende spezifische Therapie, 2 nach spezifischer Behandlung

Medikation	Minimal-dosis	Maximal-dosis	durchschnittliche Tagesdosis	durchschnittliche Gesamtdosis	durchschnittliche Medikationsdauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
ohne spezif. Therapie						1		
Indometacin	150	200	156,1	11550	74	1		1

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 59

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 3 Patienten
mit Nierenamyloidose

10 Kontrolluntersuchungen; 3 ohne vorhergehende spezifische Therapie, 7 nach spezifischer Behandlung

Medikation	Minimal-dosis	Maximal-dosis	durchschnittliche Tagesdosis	durchschnittliche Gesamtdosis	durchschnittliche Medikationsdauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
ohne spezif. Therapie								3
Indometacin	100	150	105	9240	88	2	1	4

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Tab. 60

Ergebnisse der spezifischen Therapie bei 7 Patienten
mit Glomerulonephritis ohne histologische Diagnose

(23 Kontrolluntersuchungen)

Medikation	Mini- mal- dosis	Maxi- mal- dosis	durch- schnitt- liche Ta- gesdosis	durch- schnitt- liche Ge- samt- dosis	durch- schnitt- liche Me- dikations- dauer	Ergebnis		
	mg	mg	mg	mg	Tage	+	o	-
Methylpred- nisolon	8	140	40,8	2410	59	1	1	
Indometacin	50	150	96,4	31450	326	1	4	4
Methylpred- nisolon + Indometacin	4 75	56 150	20,1 112,7	3550 19950	177	4		2
Cyclophos- phamid	150	150	150	54750	365	1		
Methylpred- nisolon + Cyclophos- phamid	8 150	160 200	42,1 175,6	3030 12650	72	1		
Heparin					240	4		

(+ : gebessert, o : unverändert, - : verschlechtert)

Abb. 2

Alters- und Geschlechtsverteilung bei der perimembranösen (n=18), fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

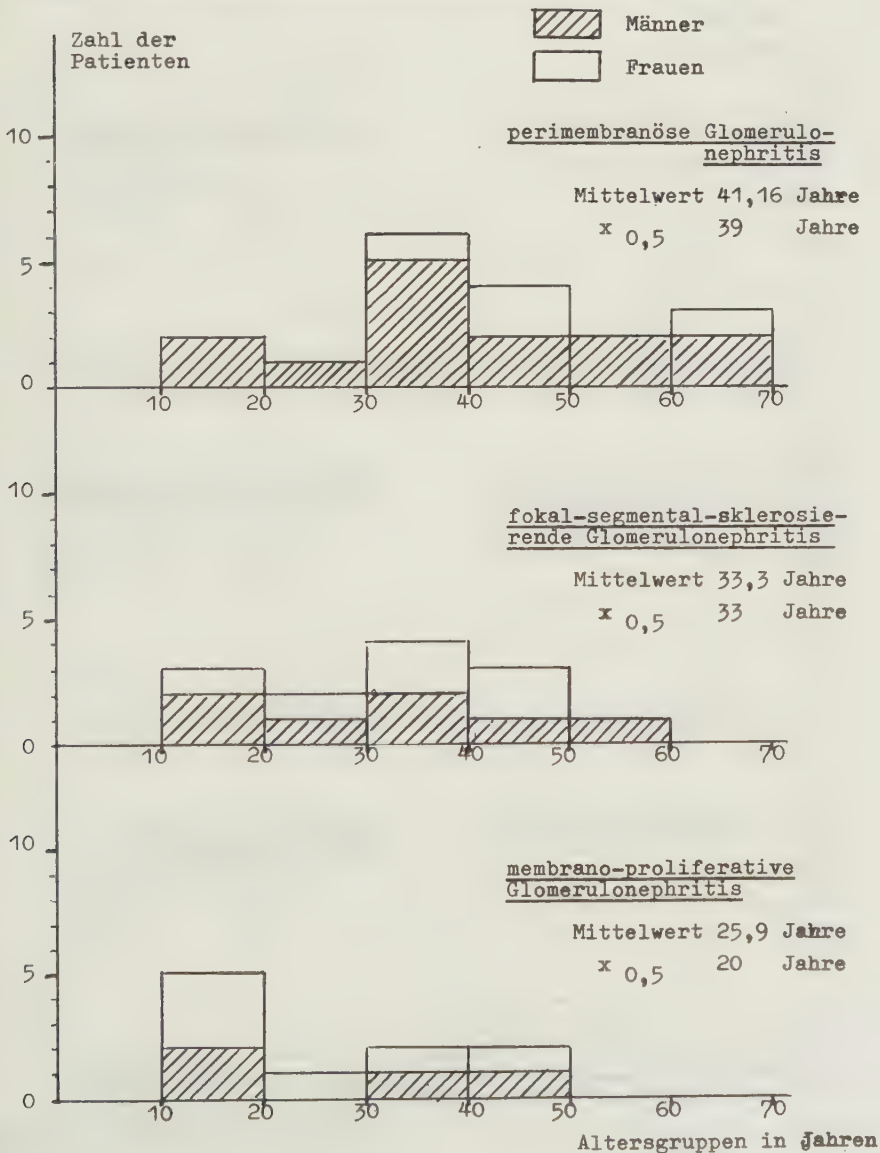


Abb. 3

Diastolische Blutdruckwerte bei der perimembranösen (n=18), fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

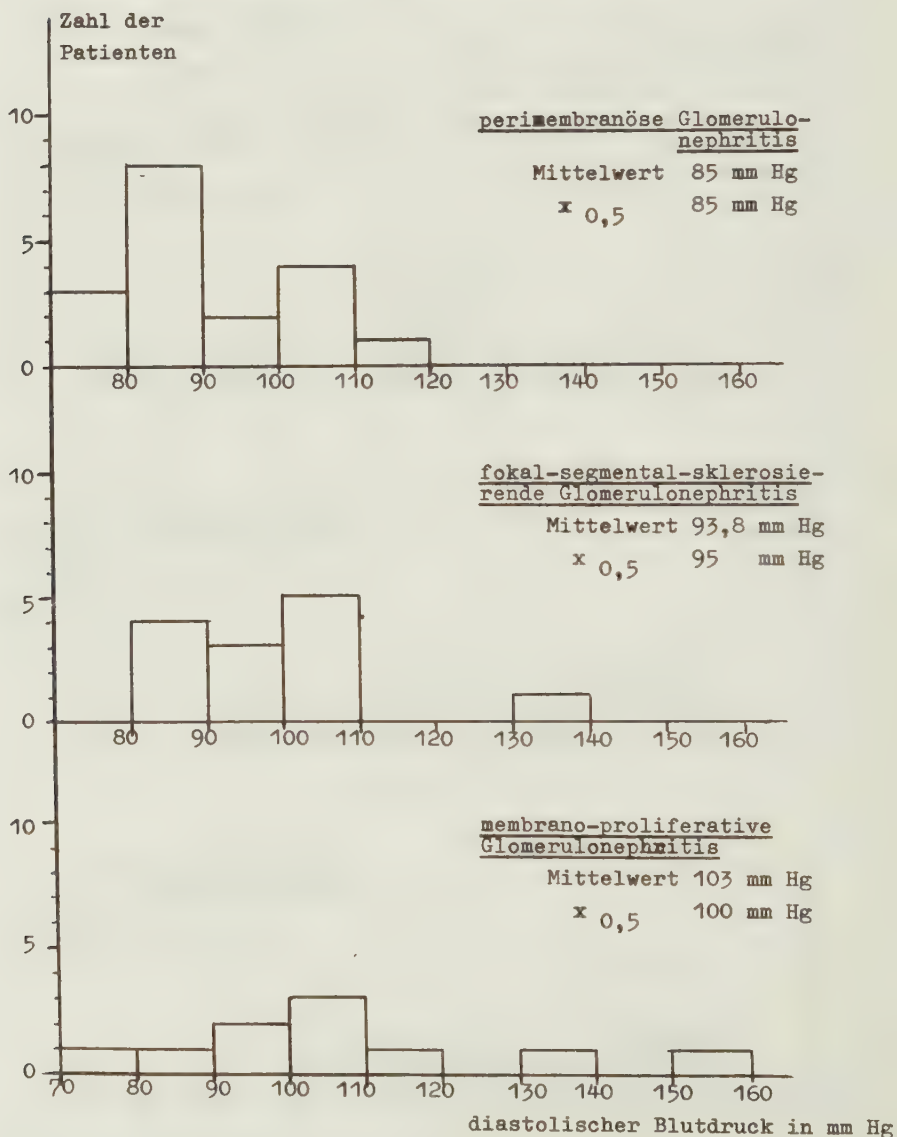


Abb. 4

Systolische Blutdruckwerte bei der perimembranösen
(n=18), fokal-segmental-sklerosierenden (n=13)
und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

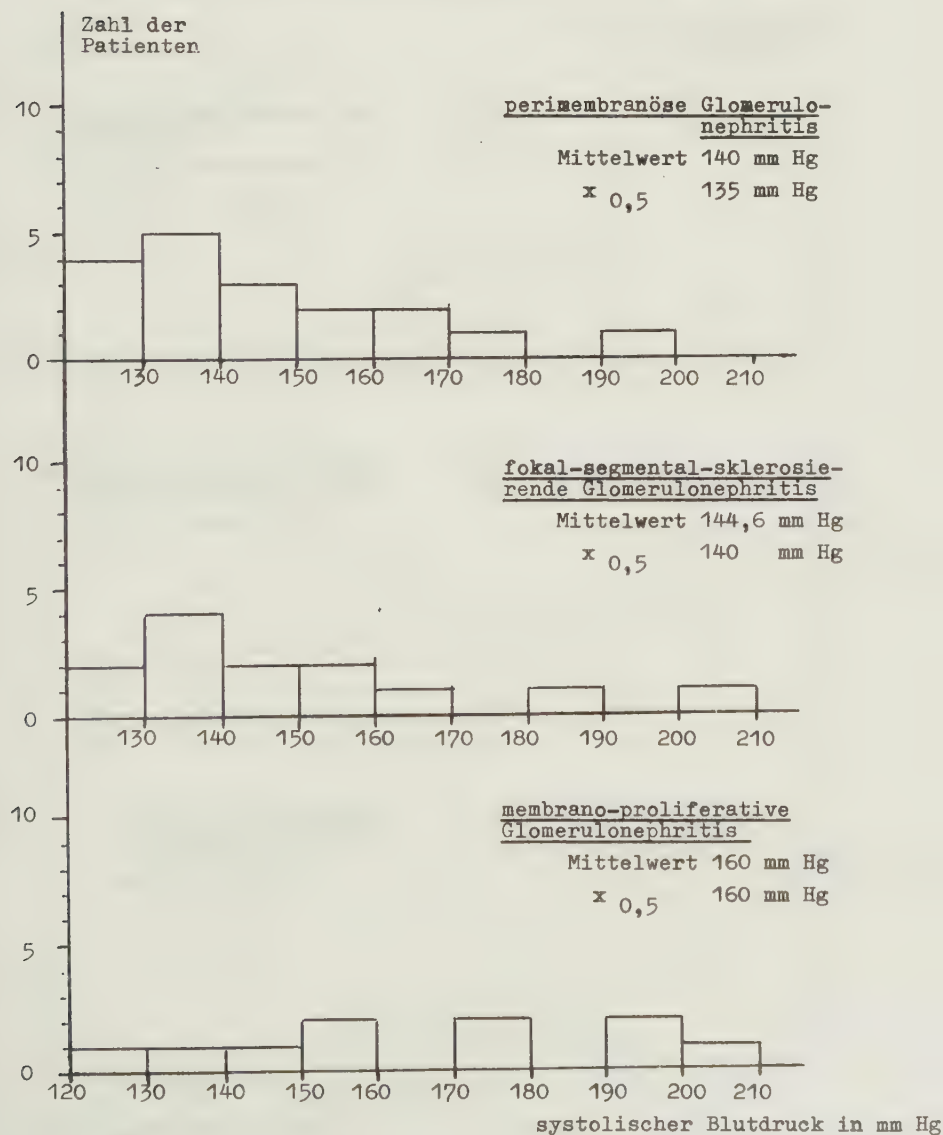


Abb. 5

Tägliche Proteinurie bei der perimembranösen (n=18),
fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membra-
no-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

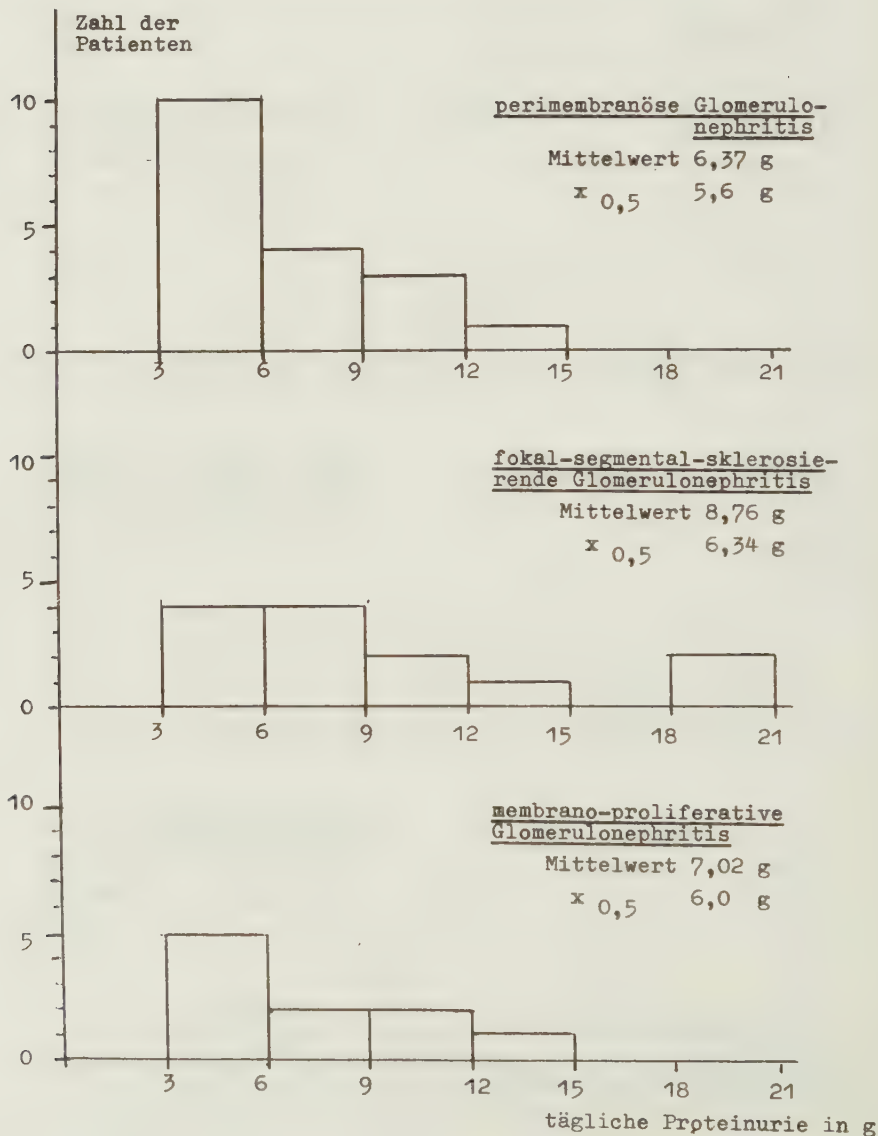


Abb. 6

Gesamteiweiß im Serum bei der perimembranösen (n=18),
fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-
proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

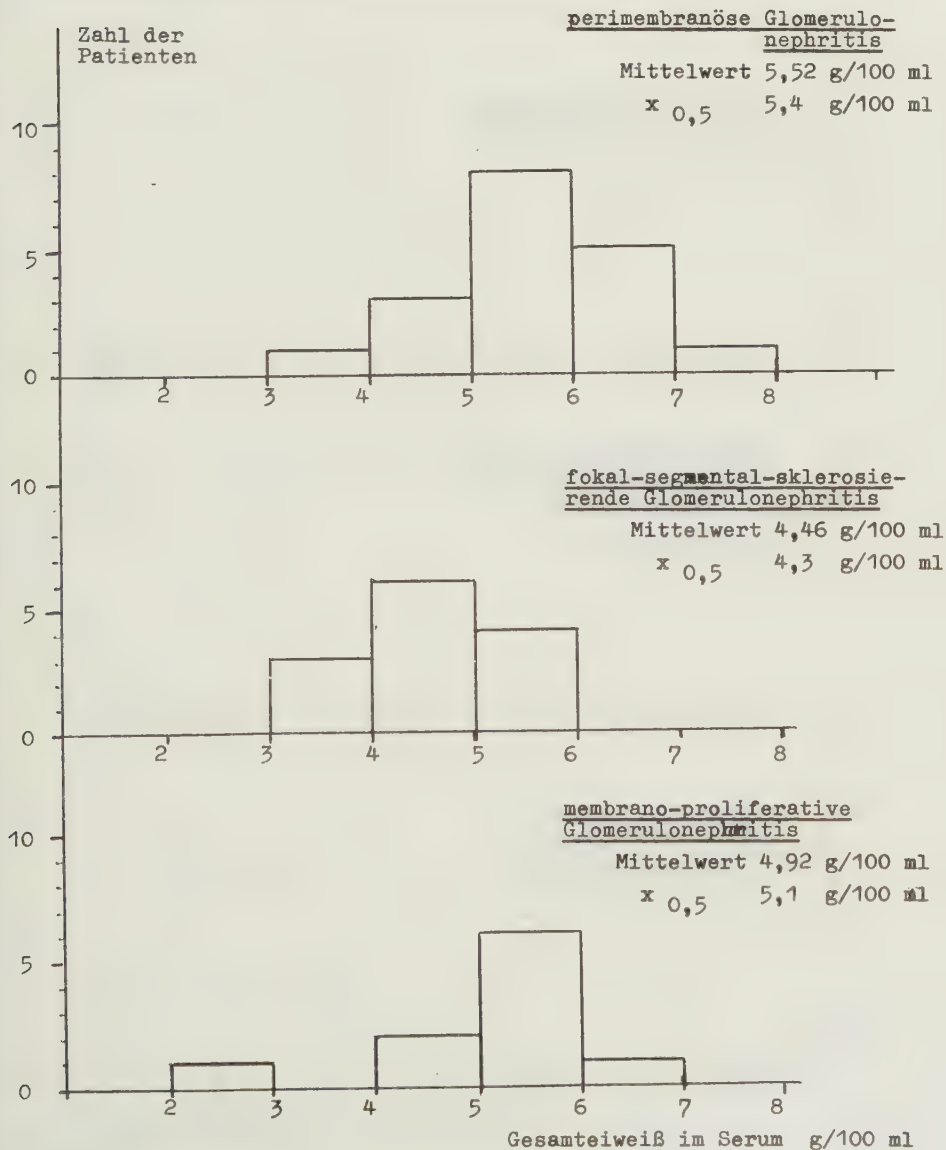
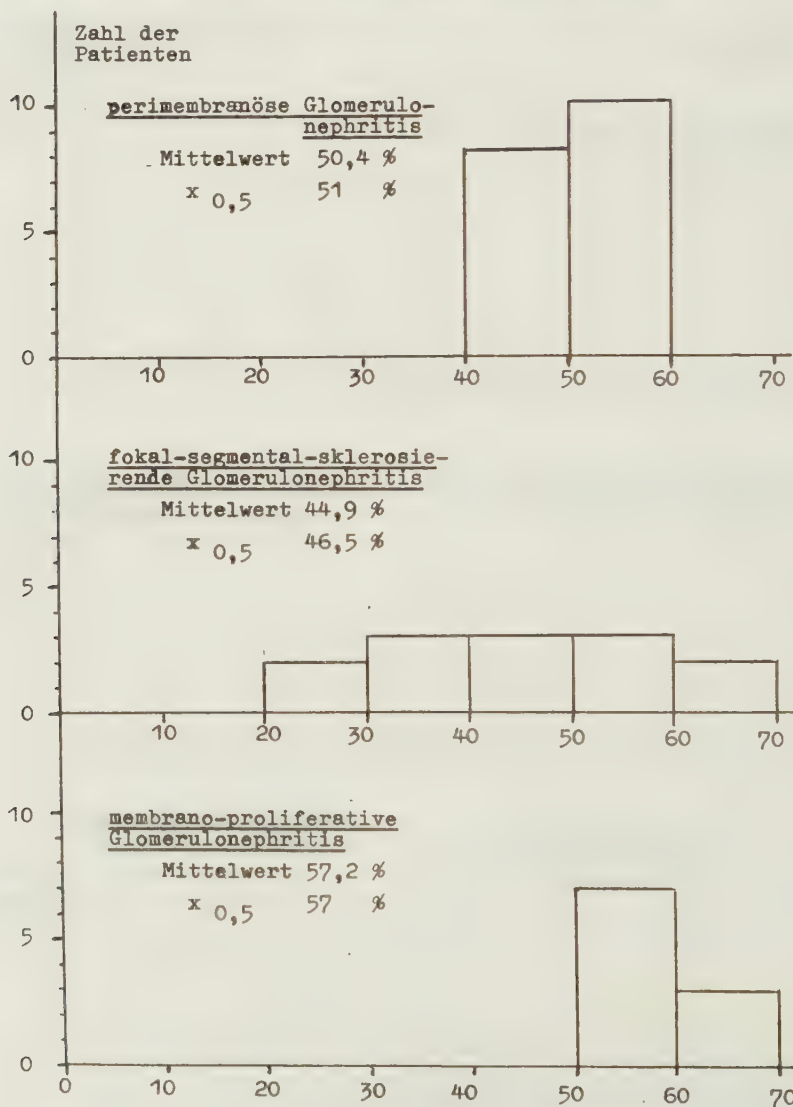


Abb. 7

Albumin- und α_1 -Globulin-Fraktion bei der perimembranösen (n=18), fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)



Albumin- und α_1 -Globulinfraktion in Relativ-%

Abb. 8

α_2 -Globulin-Fraktion bei der perimembranösen (n=18),
fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-
proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

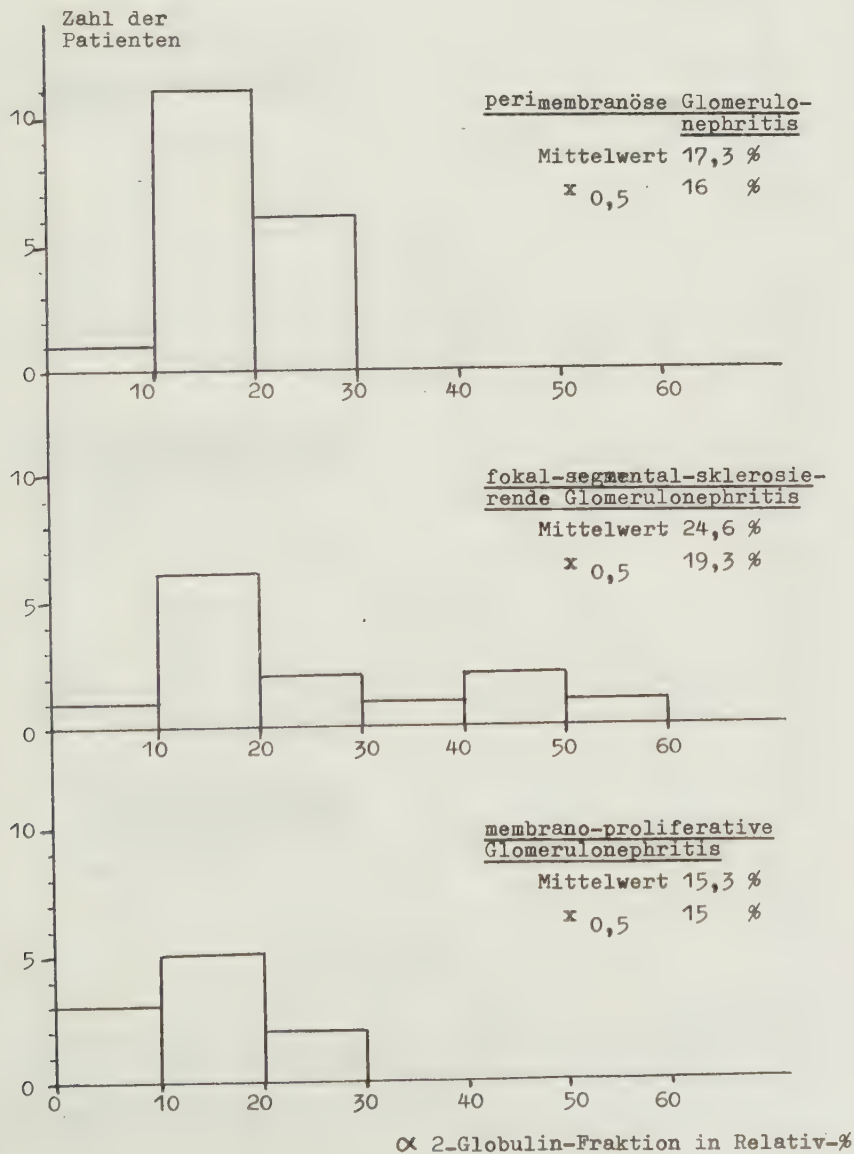


Abb. 9

β -Globulin-Fraktion bei der perimembranösen (n=18),
fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-
proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

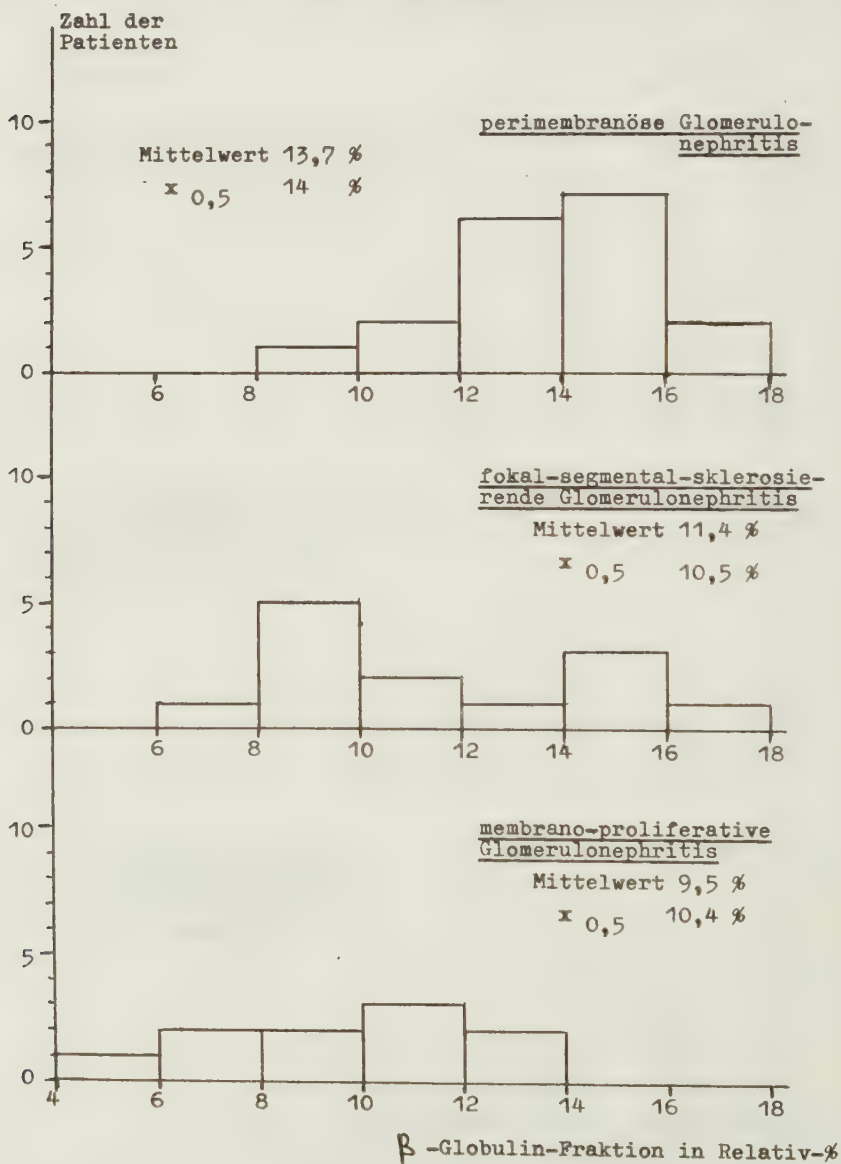


Abb. 10

γ -Globulin-Fraktion bei der perimembranösen (n=18),
fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membra-
no-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

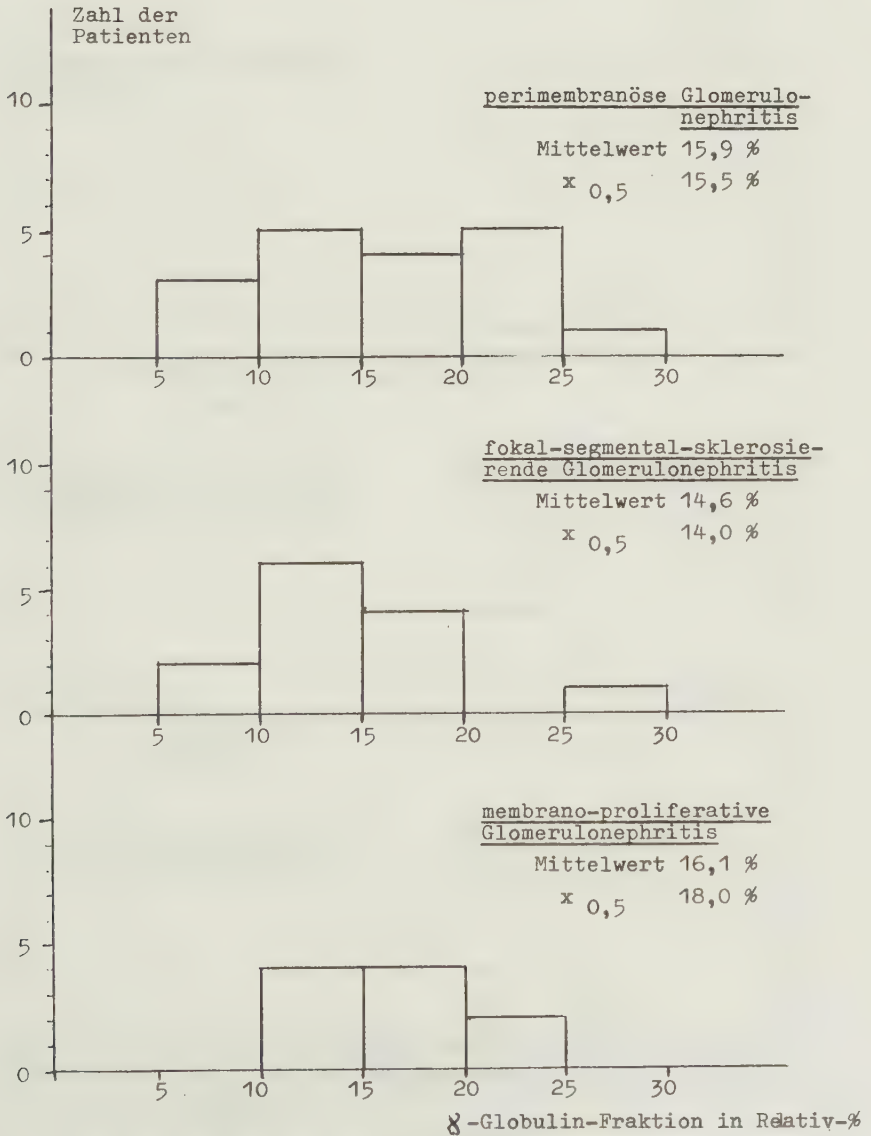
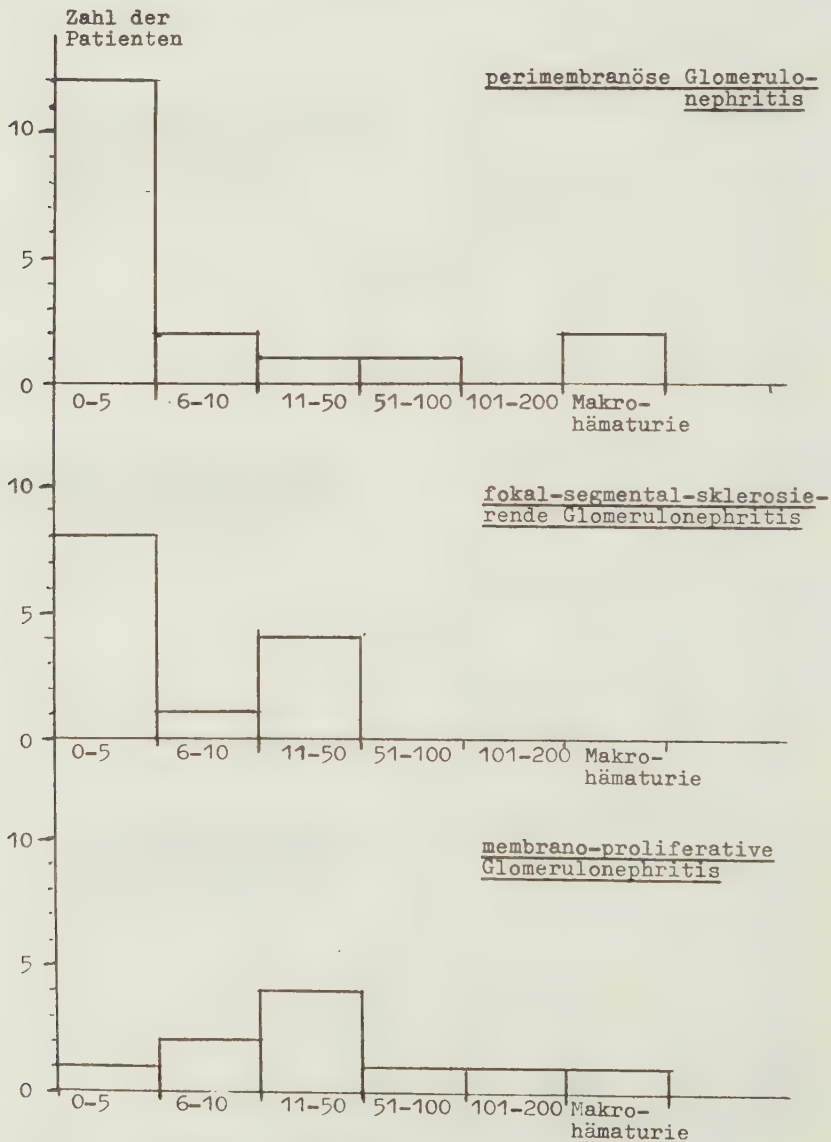


Abb. 11

Hämaturie bei der perimembranösen (n=18), fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)



Hämaturie: Erythrozyten pro mm³ Urin

Abb. 12

Cholesterin im Serum bei der perimembranösen (n=16),
fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membra-
no-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

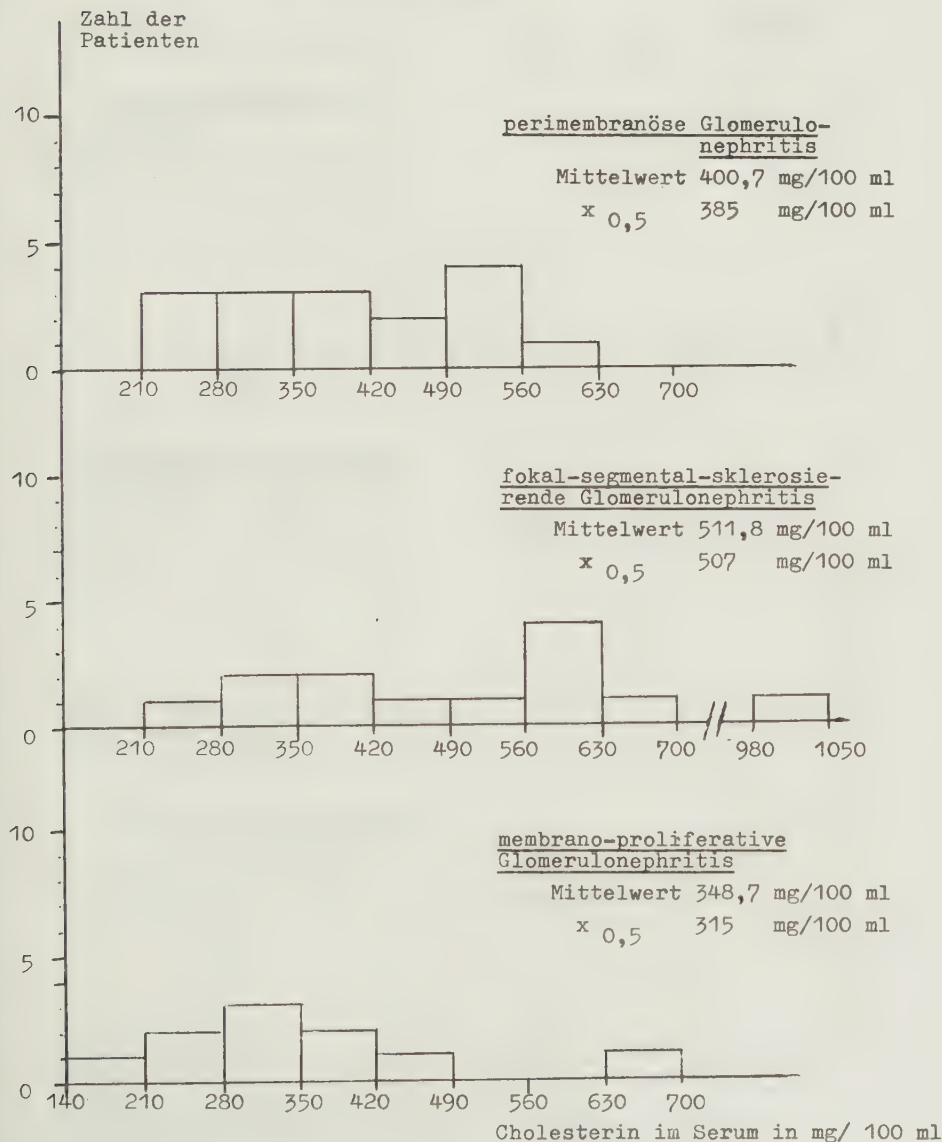


Abb. 13

Veresterte Fettsäuren im Serum bei der perimembranösen (n=10), fokal-segmental-sklerosierenden (n=8) und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=5)

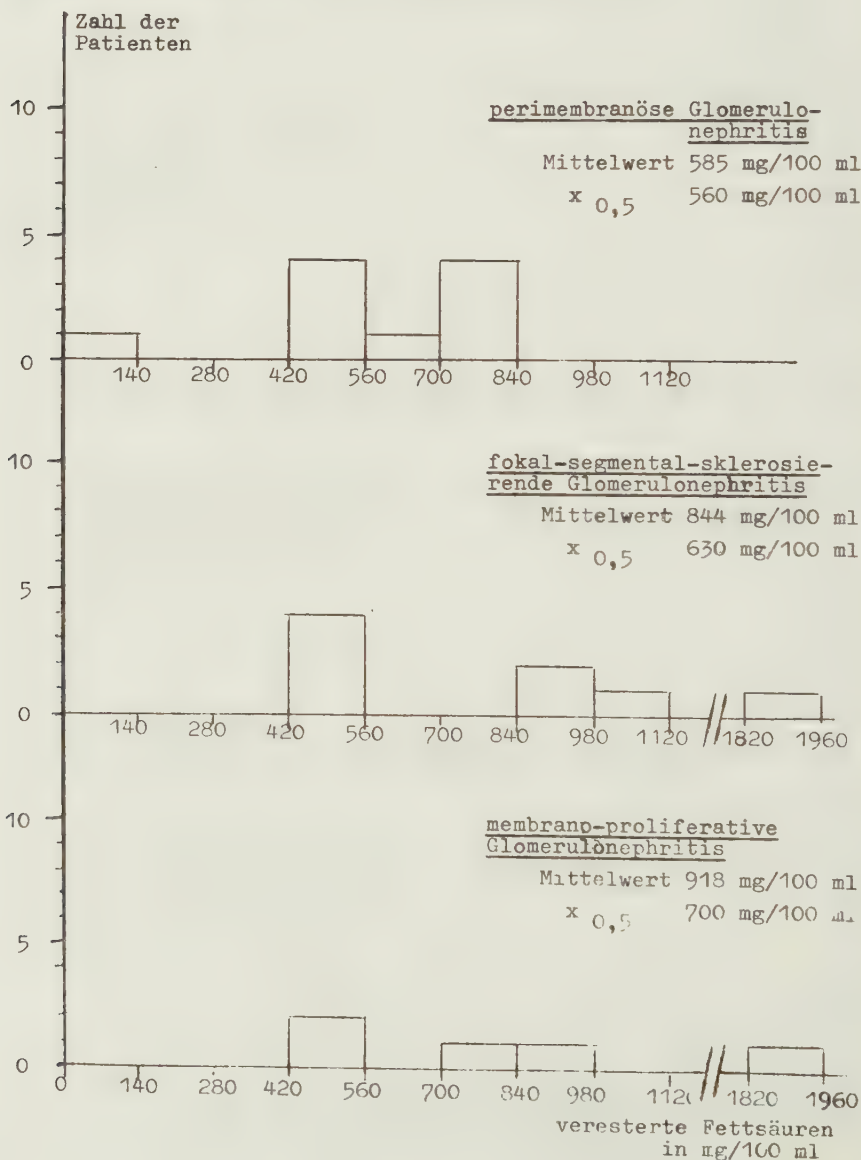
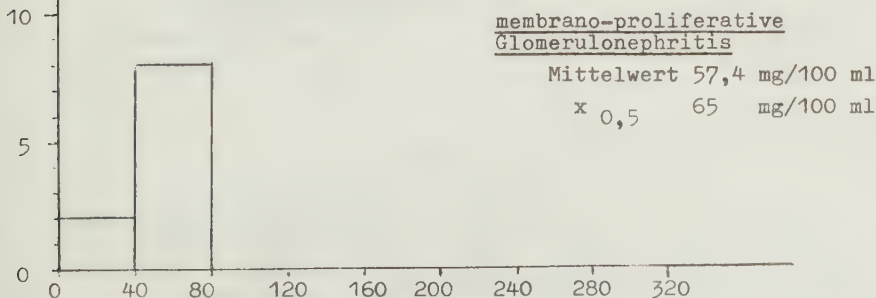
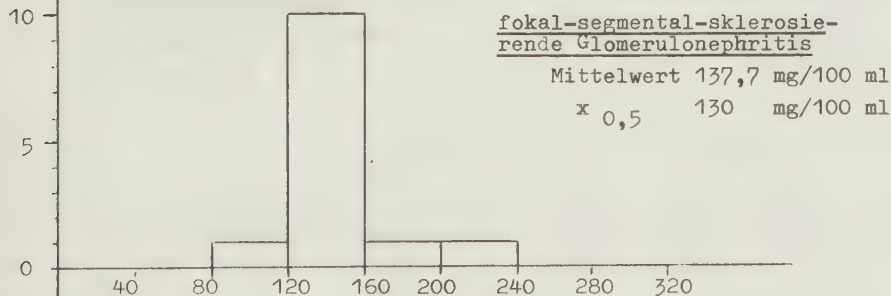
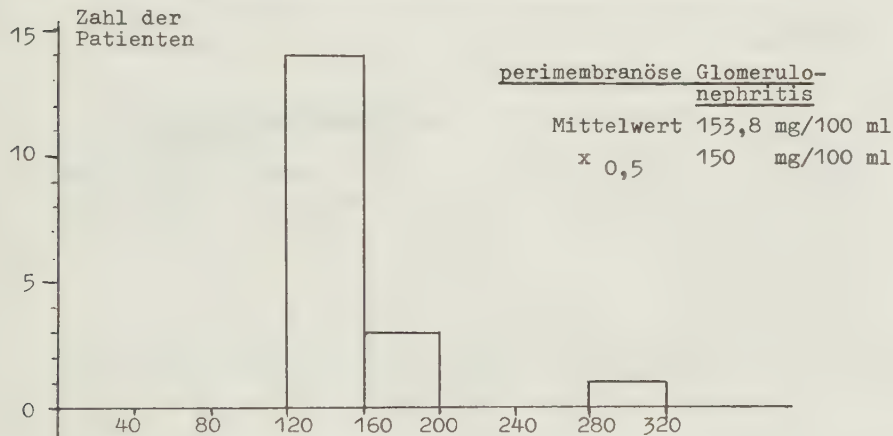


Abb. 14

Komplement (C_3) im Serum bei der perimembranösen (n=18), fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)



Komplement (C_3) in mg/100 ml

Abb. 15

Serumkreatinin bei der perimembranösen (n=18), fokal-segmental-sklerosierenden (n=13) und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=10)

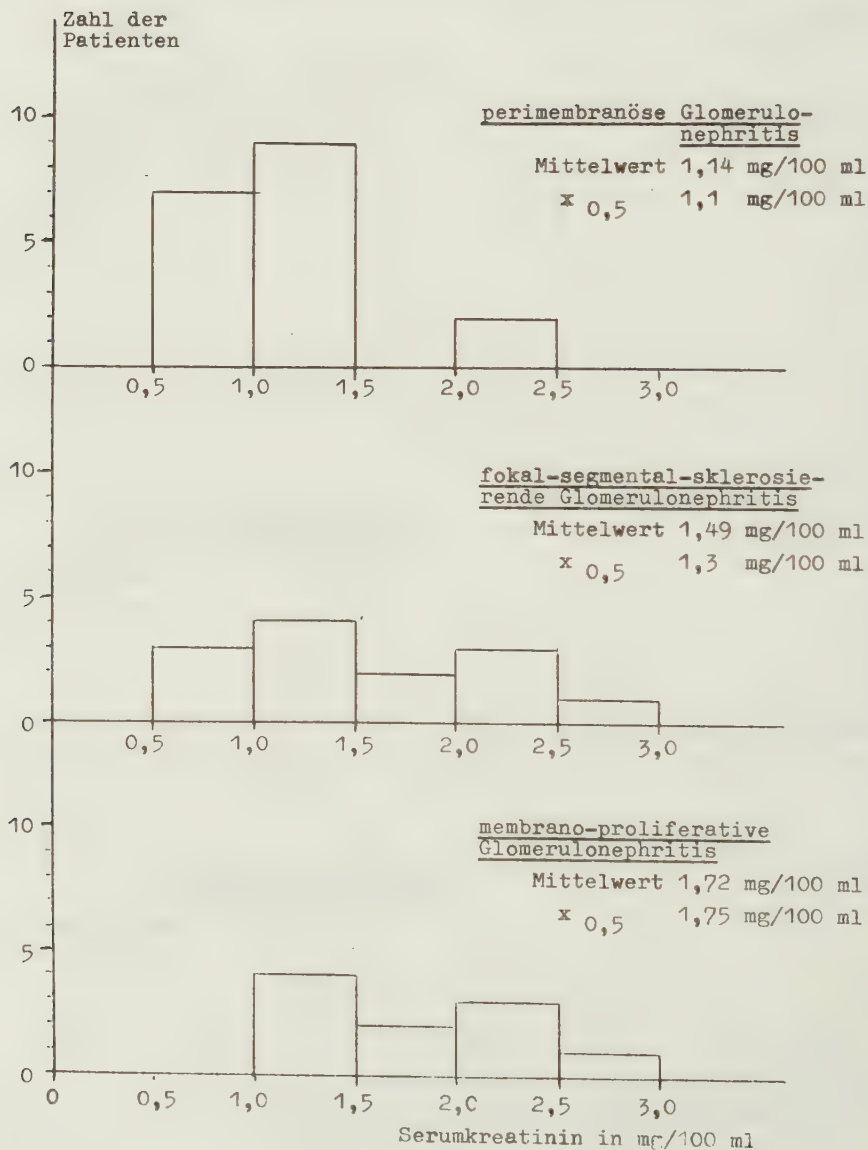


Abb. 16

Endogene Kreatinin-clearance bei der perimembranösen
(n=14), fokal-segmental-sklerosierenden (n=10)
und membrano-proliferativen Glomerulonephritis (n=9)

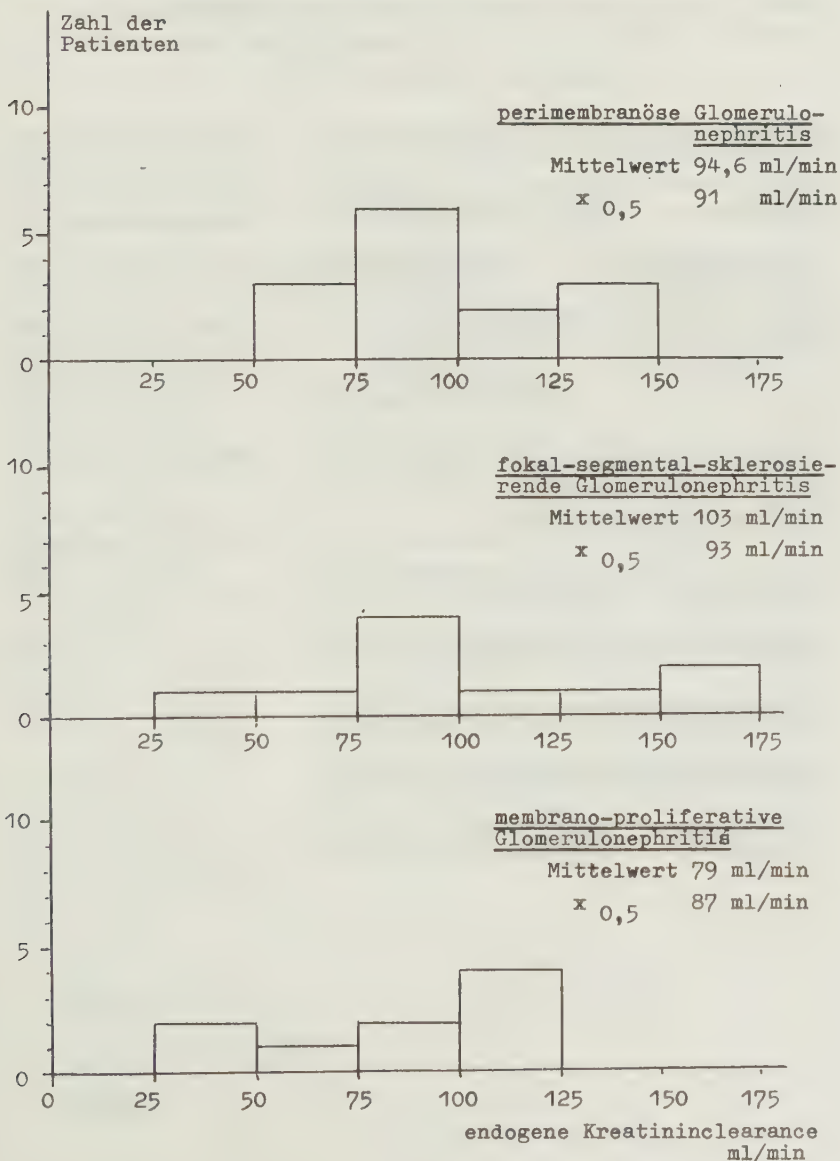


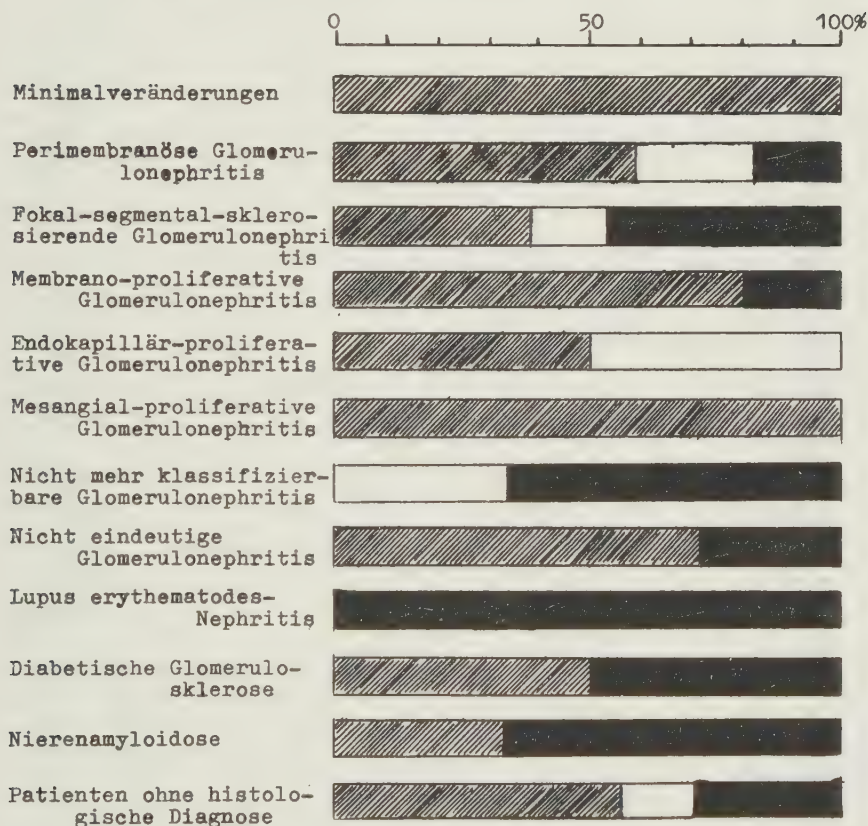
Abb. 17

Spezifisches Therapieregime für die Glomerulonephritis
mit Nephrotischem Syndrom in Abhängigkeit vom histolo-
gischen und klinischen Befund

Histologiebefund	Therapie der 1.Wahl	Therapie der 2.Wahl
Minimalveränderungen	Kortikoid	Cyclophosphamid
(Peri-)membranöse Glomerulonephritis	Kortikoid und/ oder Indometacin	Immunsuppressivum
Fokal-segmental- sklerosierende Glomerulonephritis	Indometacin	Immunsuppressivum
Membrano-prolifera- ve Glomerulonephri- tis	Kortikoid und/ oder Indometacin	Immunsuppressivum
(Mesangial-)proli- ferative Glomerulo- nephritis	Indometacin	Immunsuppressivum

Abb. 18

Verlauf des Nephrotischen Syndroms bei 72 Patienten
unter Therapie unter Berücksichtigung der verschie-
denen histologischen Gruppen



gebessert



unverändert



verschlechtert

Abb. 19

Diastolischer Blutdruck bei 4 Patienten mit Minimalveränderungen unter

Therapie

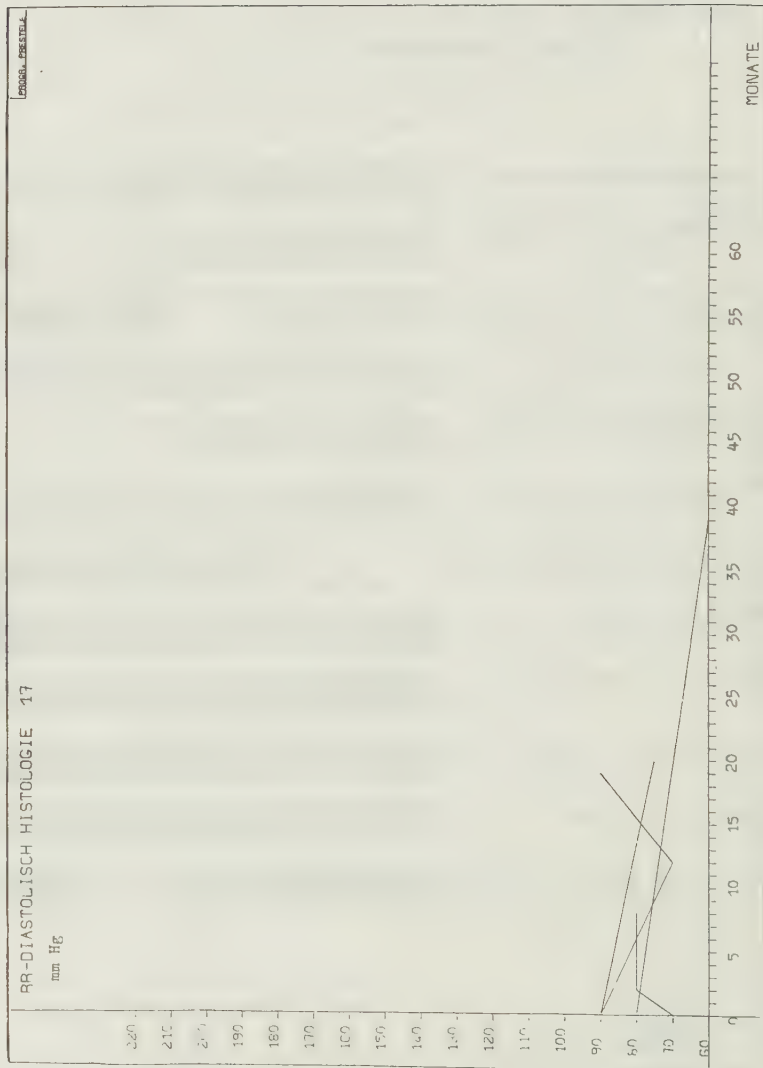


Abb. 20

Systolischer Blutdruck bei 4 Patienten mit Minimalveränderungen unter

Therapie

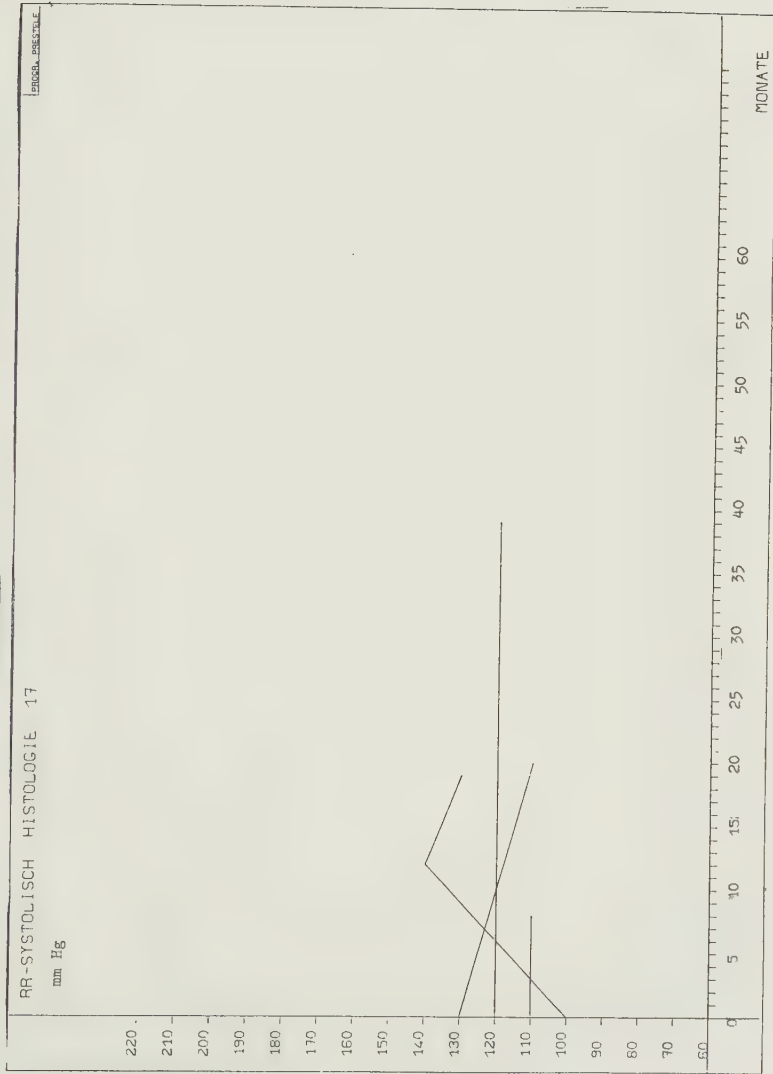


Abb. 21

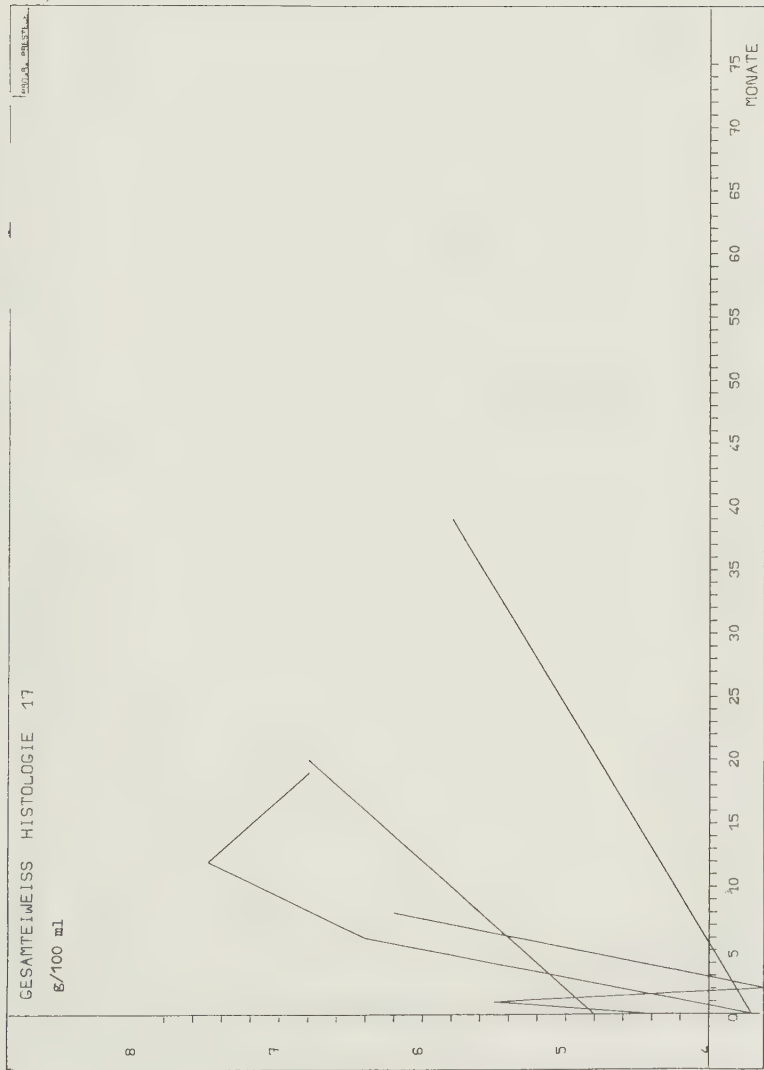
Proteinurie bei 4 Patienten mit Minimalveränderungen unter Therapie



Abb. 22

Gesamteiweiß im Serum bei 4 Patienten mit Minimalveränderungen unter

Therapie



Hämaturie bei 4 Patienten mit Minimalveränderungen unter Therapie

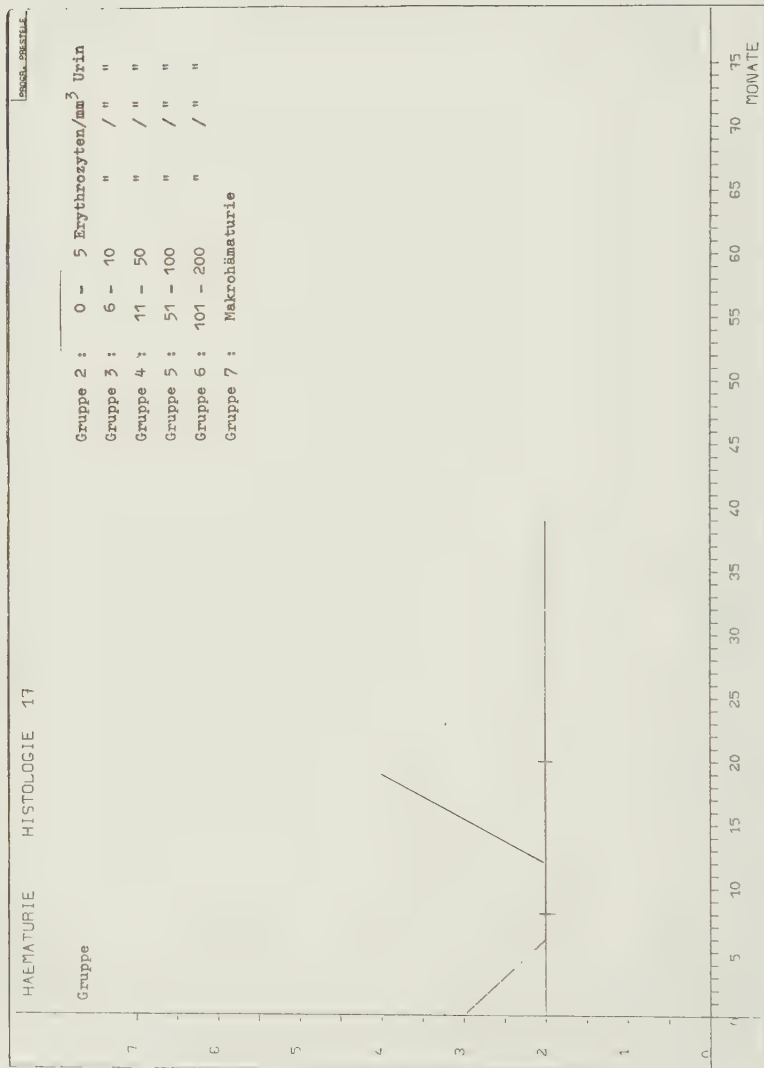


Abb. 24

Komplement (C₃) im Serum bei 4 Patienten mit Minimalveränderungen unter Therapie

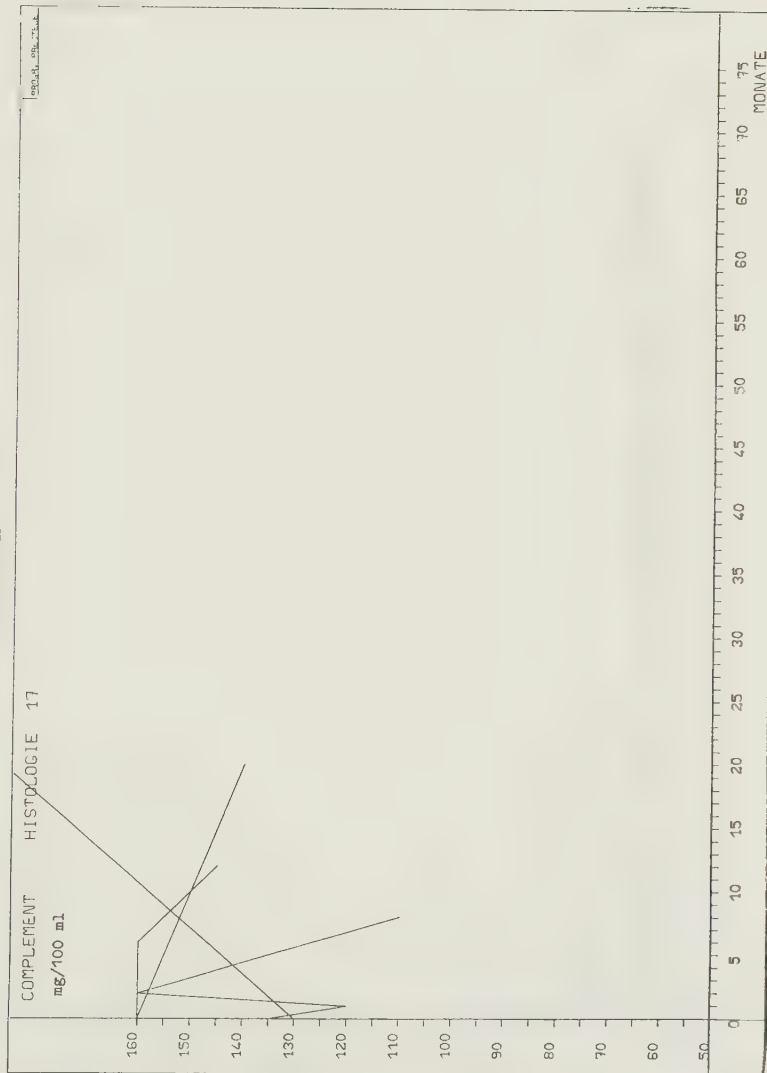
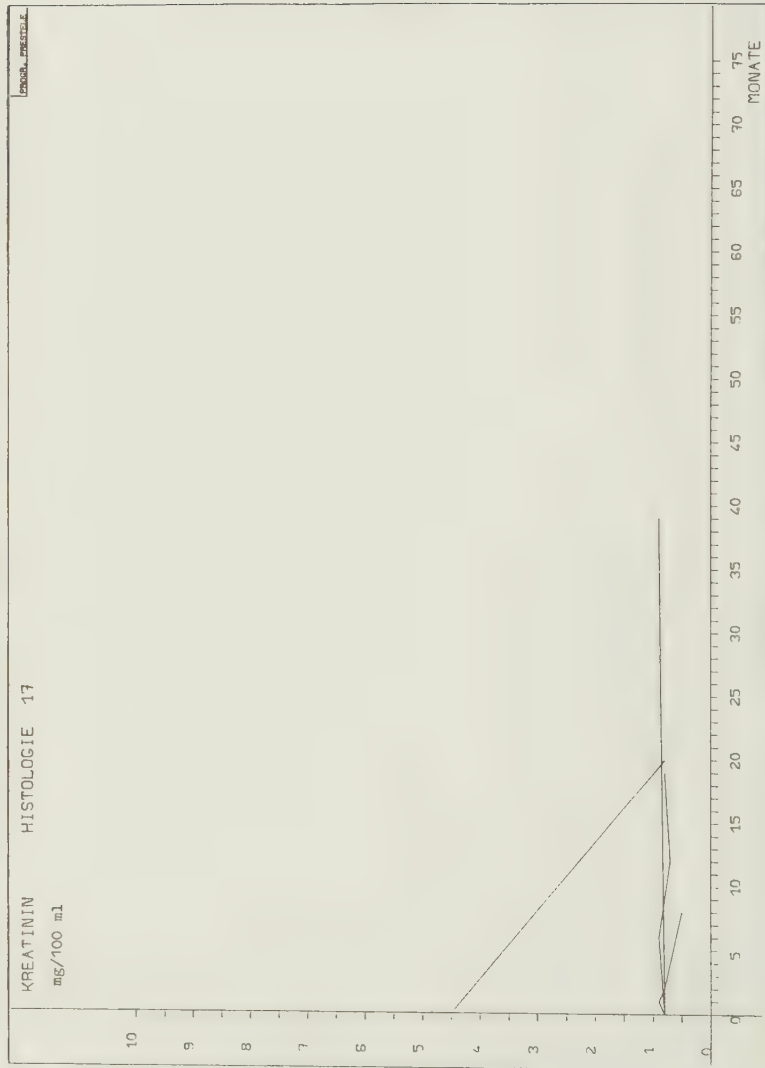
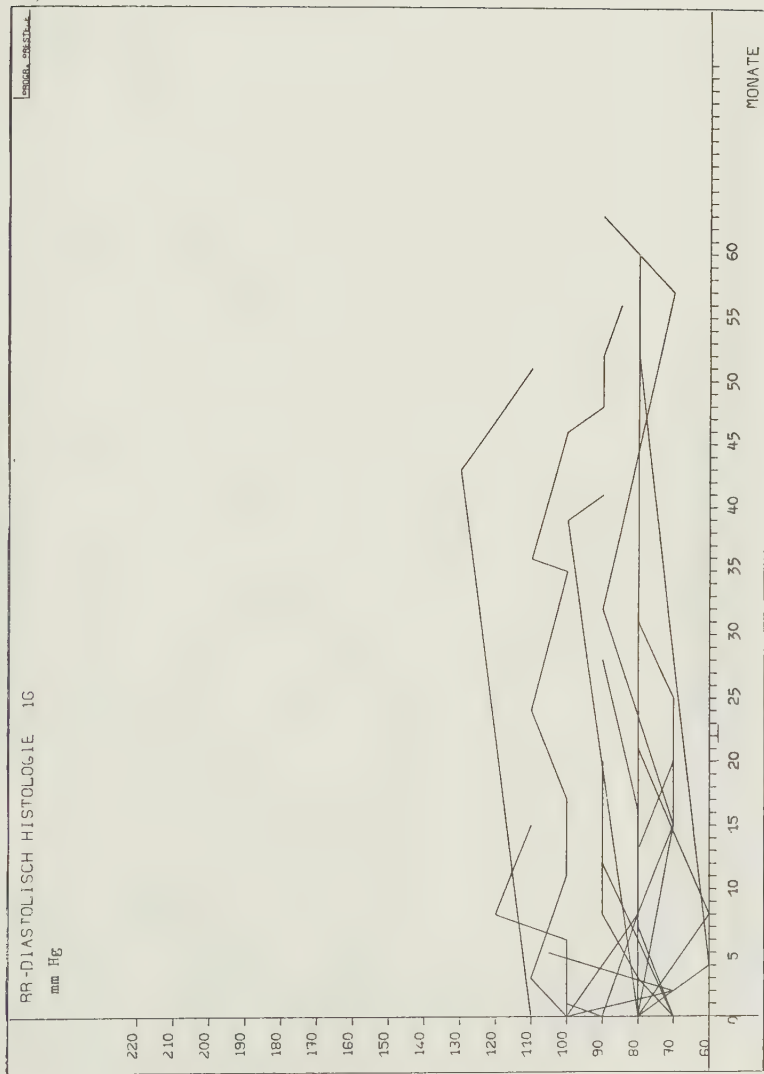


Abb. 25

Kreatinin bei 4 Patienten mit Minimalveränderungen unter Therapie



Diastolischer Blutdruck bei 17 Patienten mit perimembranöser Glomerulo-



Systolischer Blutdruck bei 17 Patienten mit perimembranöser Glomerulo-
nephritis unter Therapie

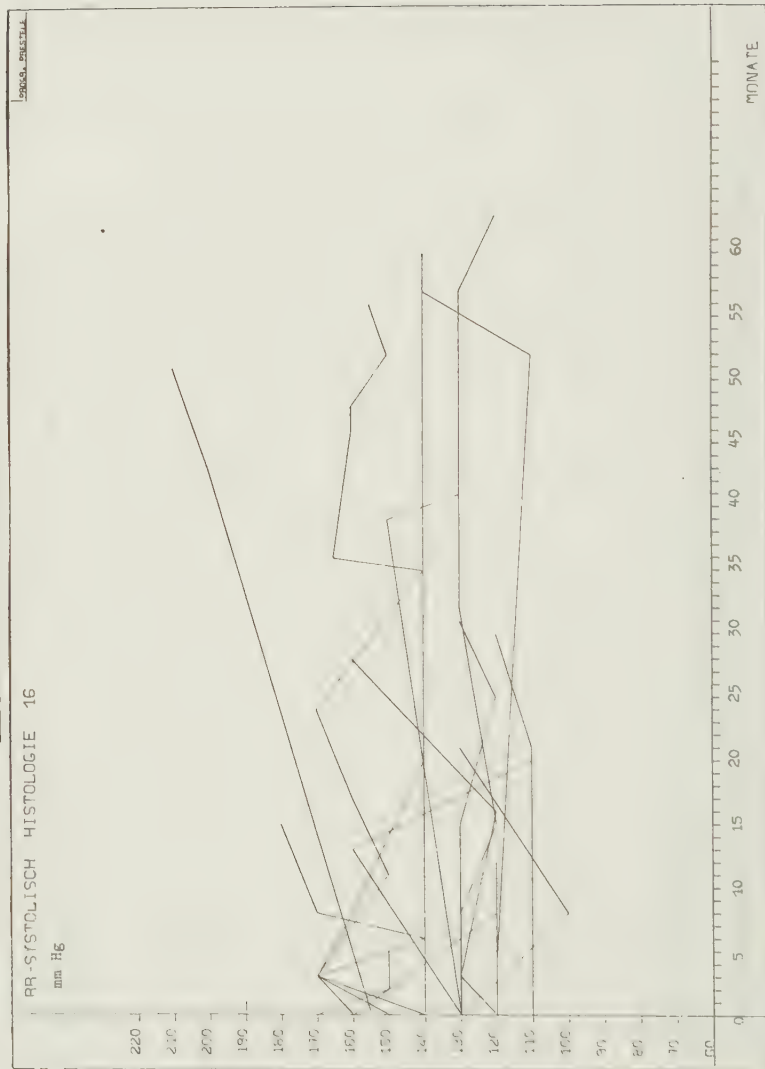


Abb. 28

Proteinurie bei 17 Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis

unter Therapie

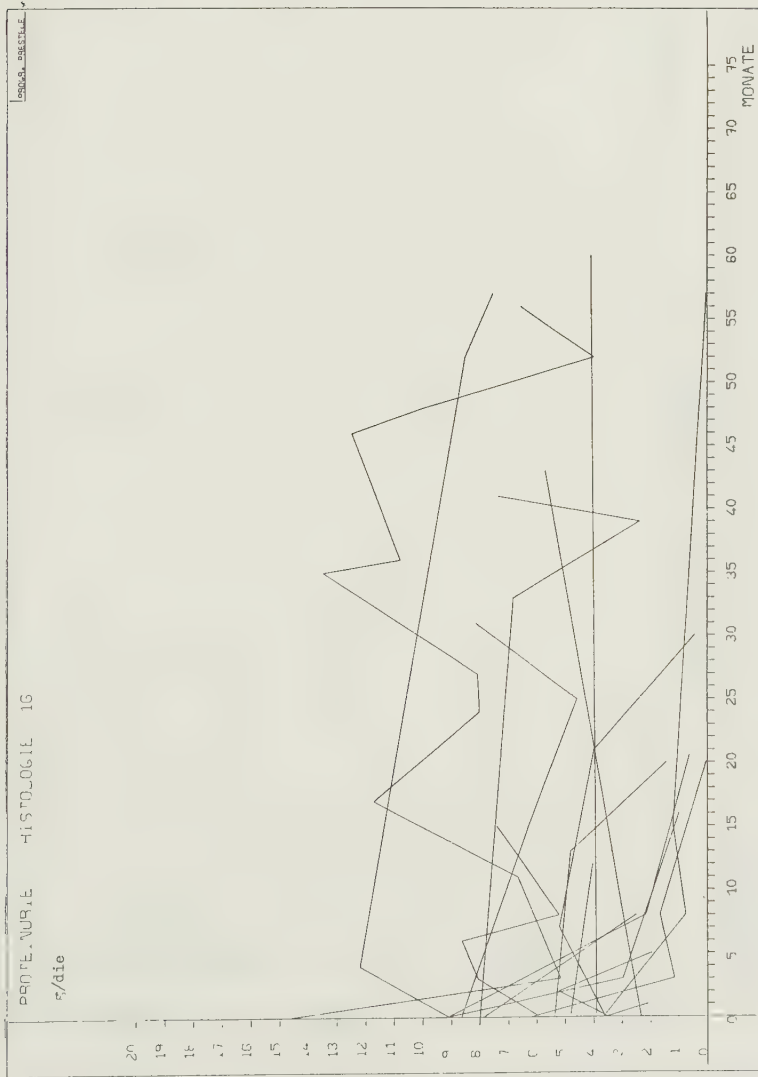


Abb. 29

Gesamteiweiß im Serum bei 17 Patienten mit perimembranöser Glomerulo-
nephritis unter Therapie

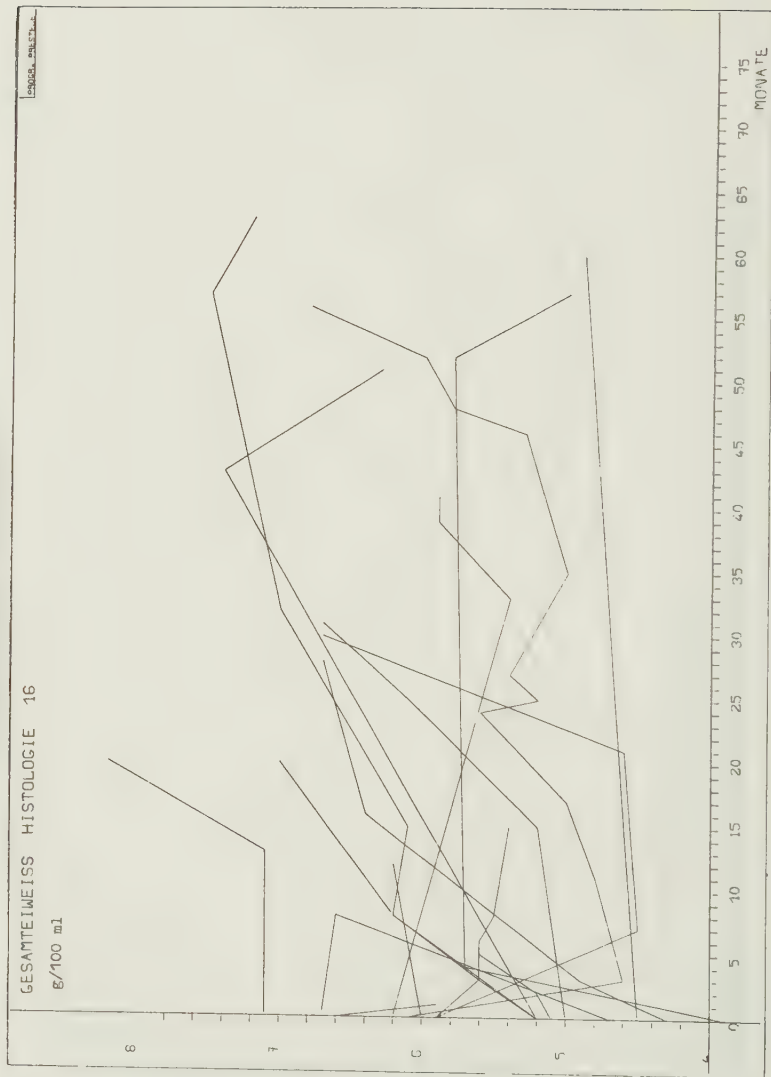


Abb. 30

Hämaturie bei 17 Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis
unter Therapie

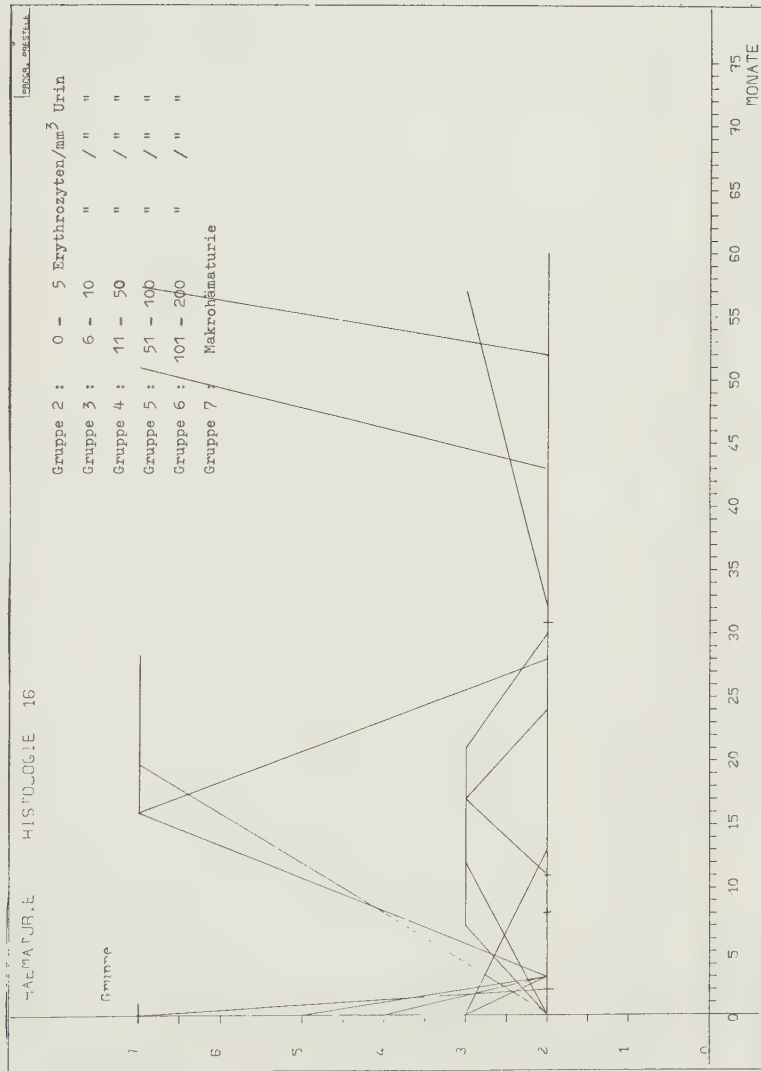


Abb. 31

Komplement (C₃) im Serum bei 17 Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis unter Therapie

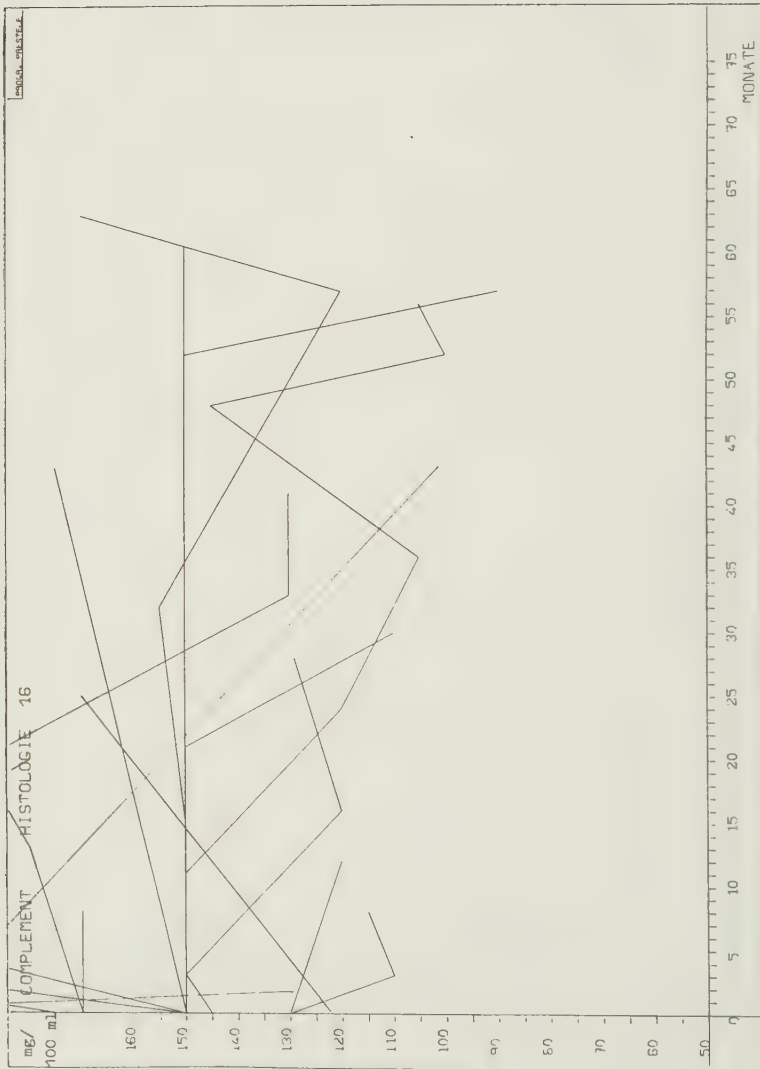
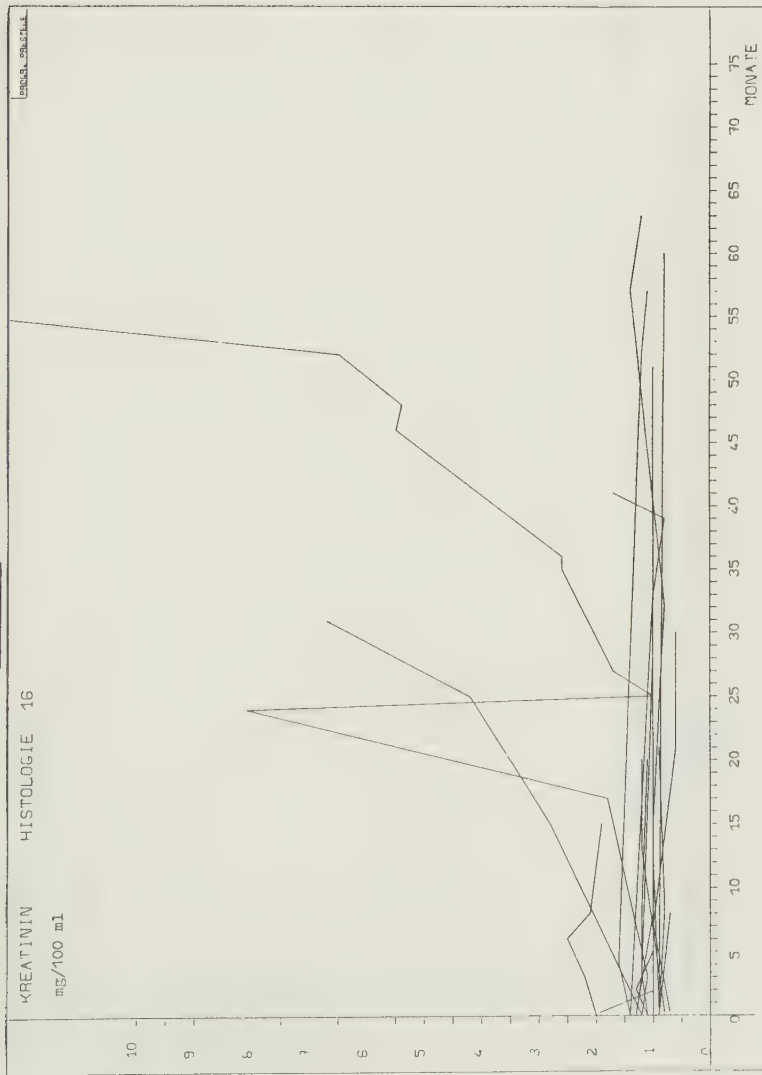


Abb. 32

Kreatinin bei 17 Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis unter

Therapie



Diastolischer Blutdruck bei 13 Patienten mit fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis unter Therapie

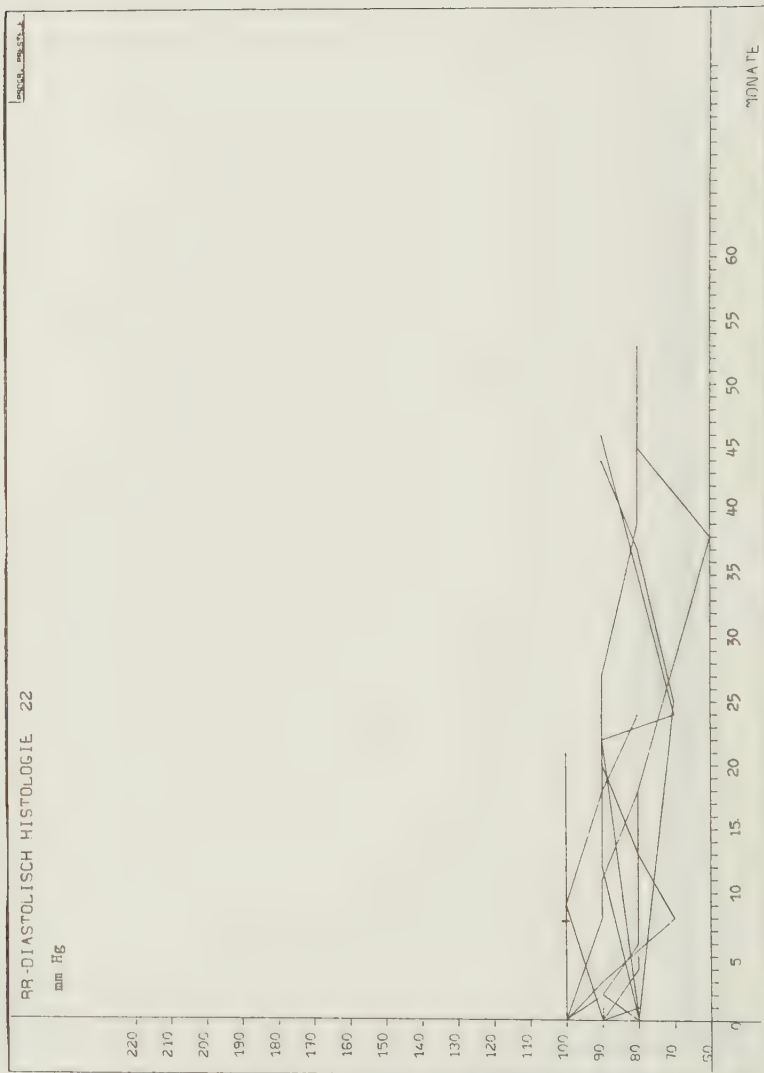


Abb. 34

Systolischer Blutdruck bei 13 Patienten mit fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis unter Therapie

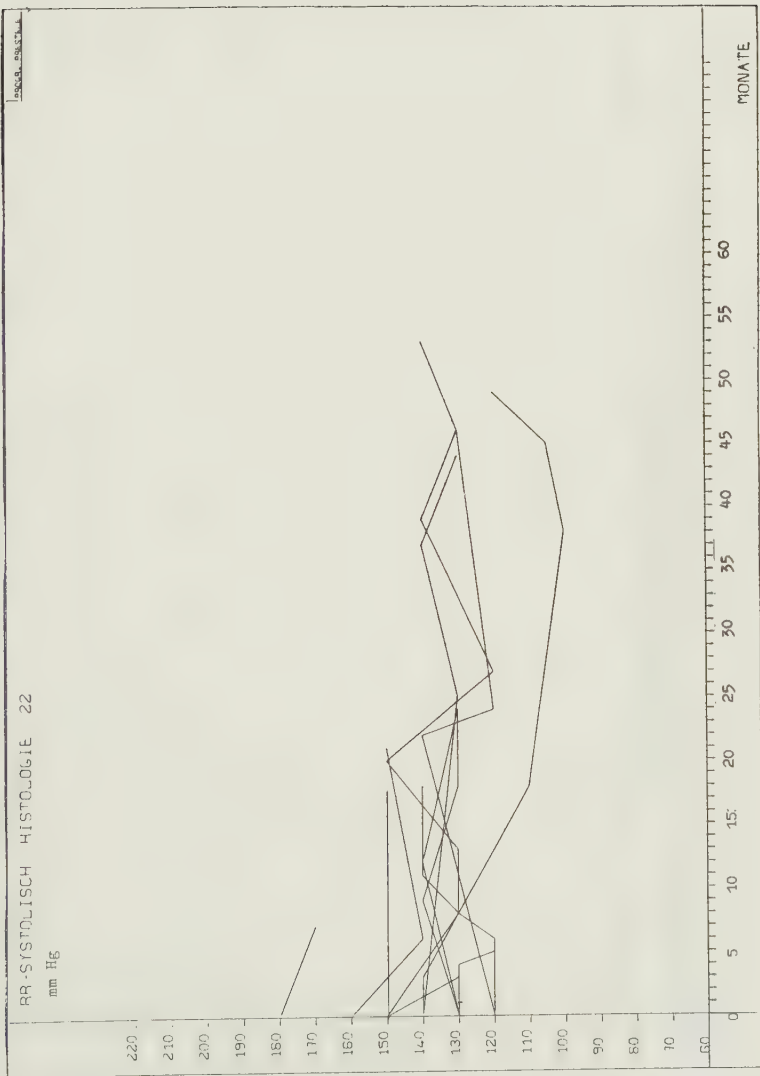


Abb. 35

Proteinurie bei 13 Patienten mit fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis unter Therapie

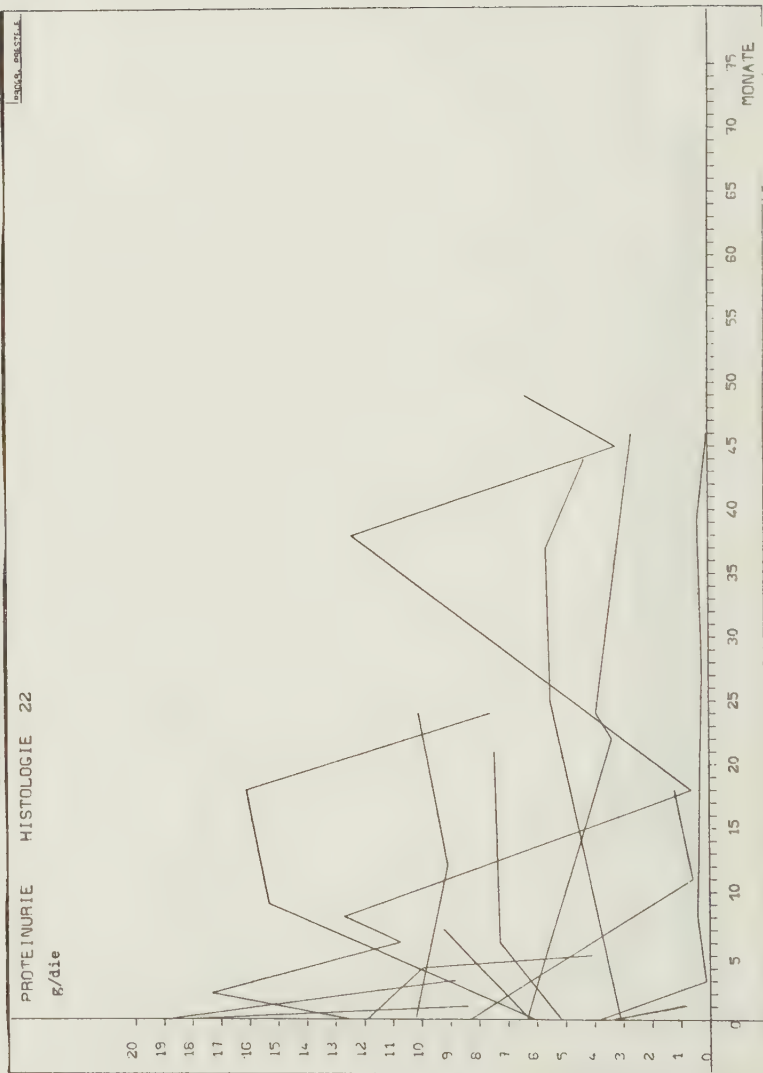
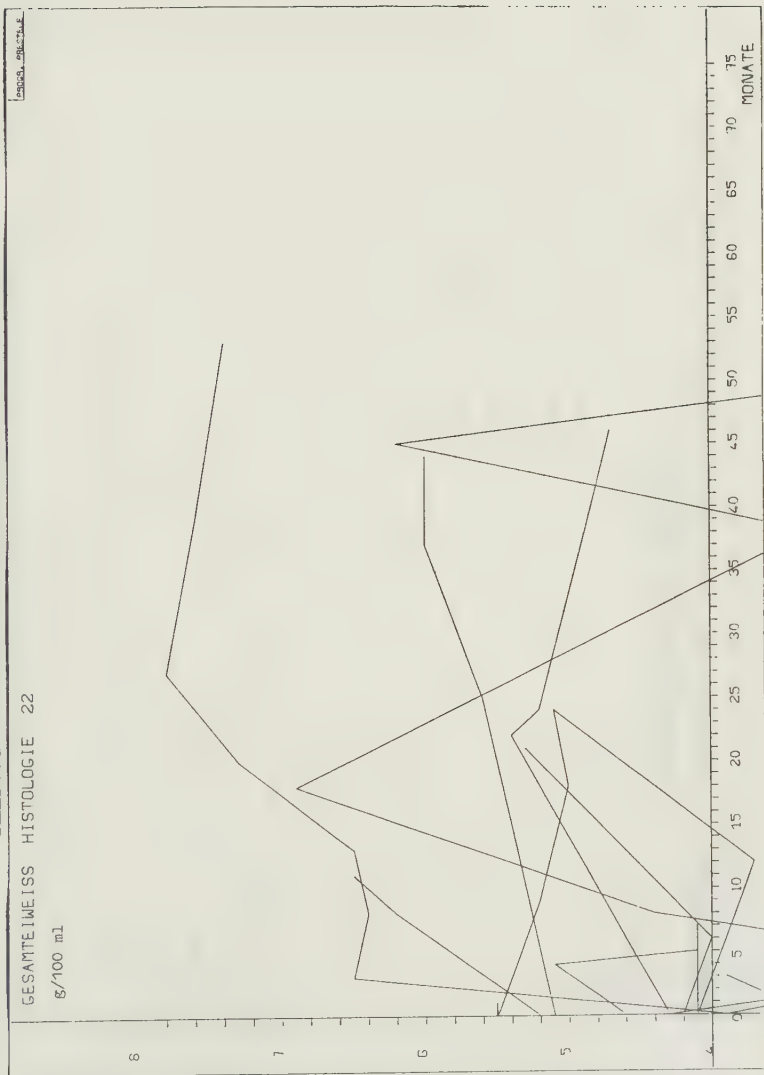


Abb. 36

Gesamteiweiß im Serum bei 13 Patienten mit fokalsegmental-sklerosierender Glomerulonephritis unter Therapie



Komplement (C₃) im Serum bei 13 Patienten mit fokal-segmental-sklero-

steigender Glomerulonephritis unter Therapie

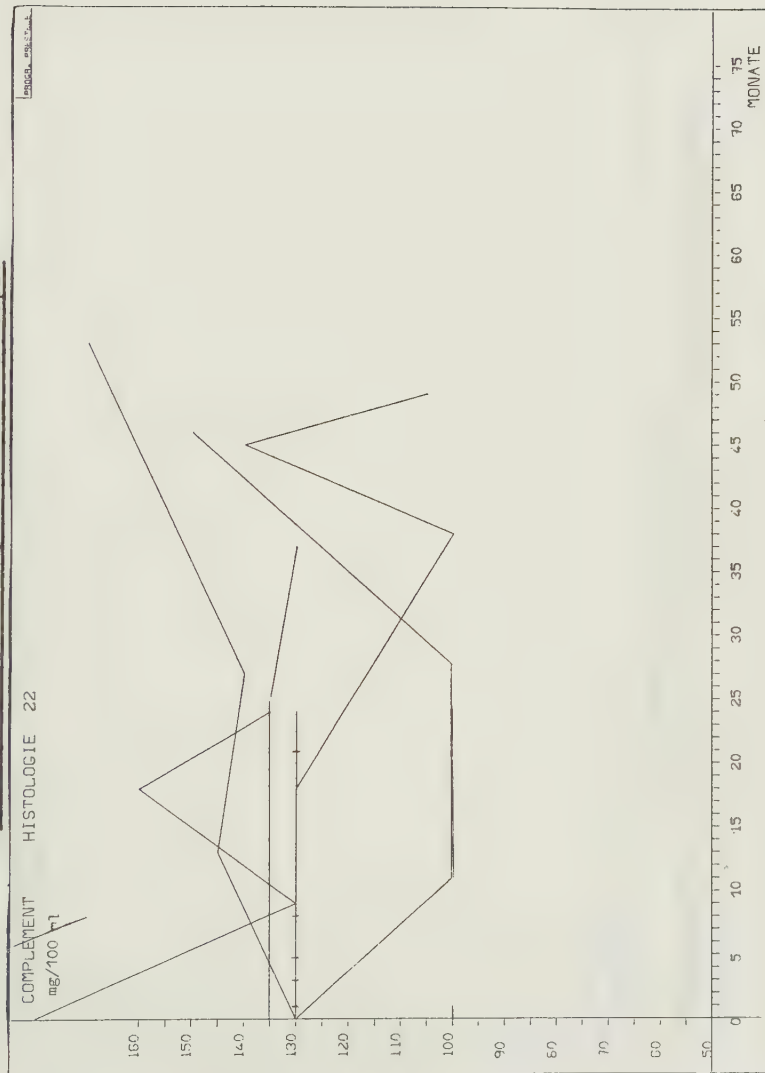
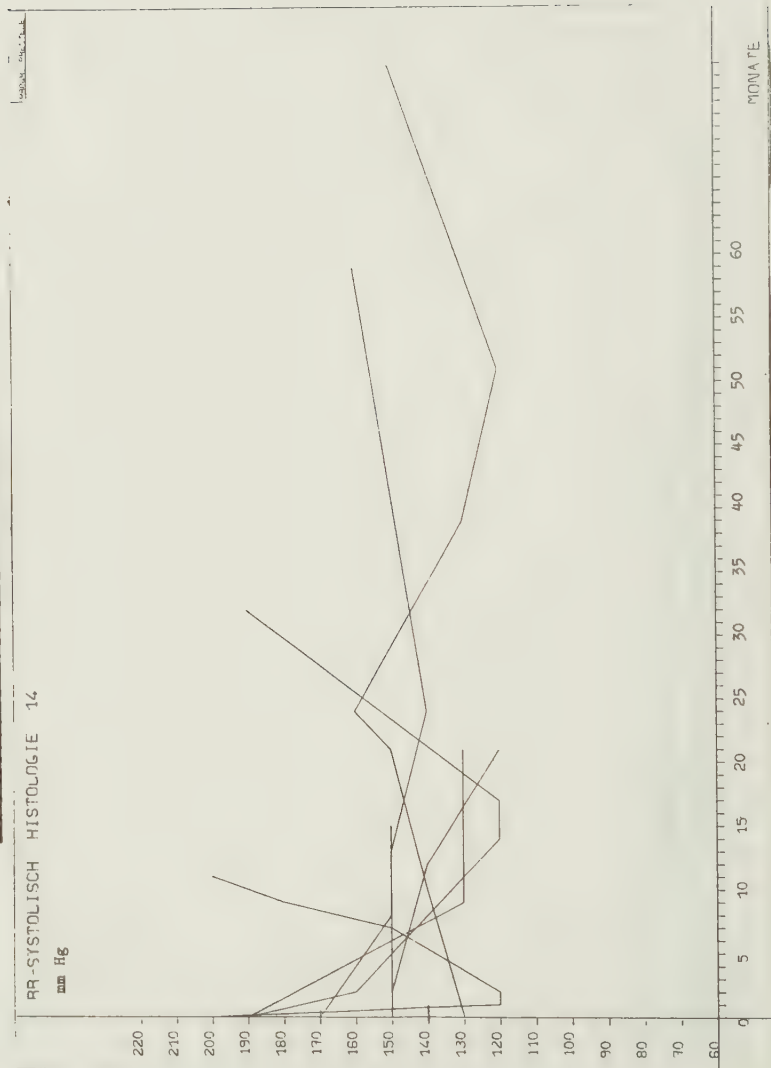


Abb. 39

Kreatinin bei 13 Patienten mit fokal-segmental-sklerosierender Glomerulonephritis unter Therapie



Systolischer Blutdruck bei 10 Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis unter Therapie



Proteinurie bei 10 Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis unter Therapie

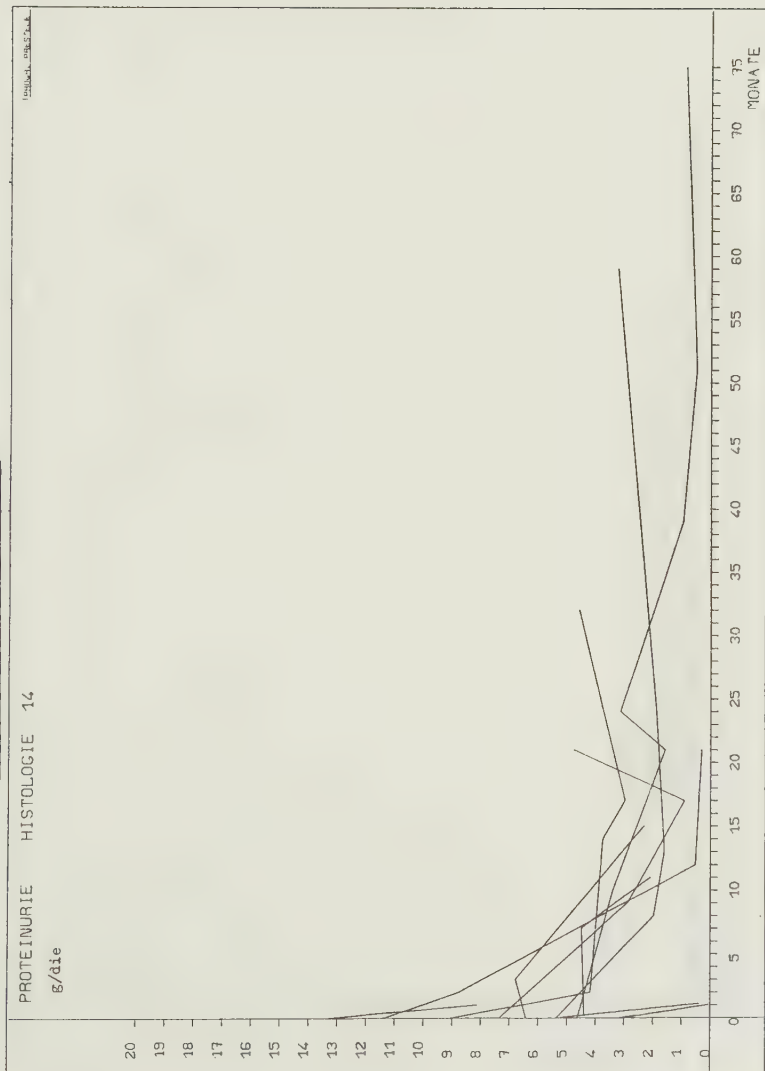
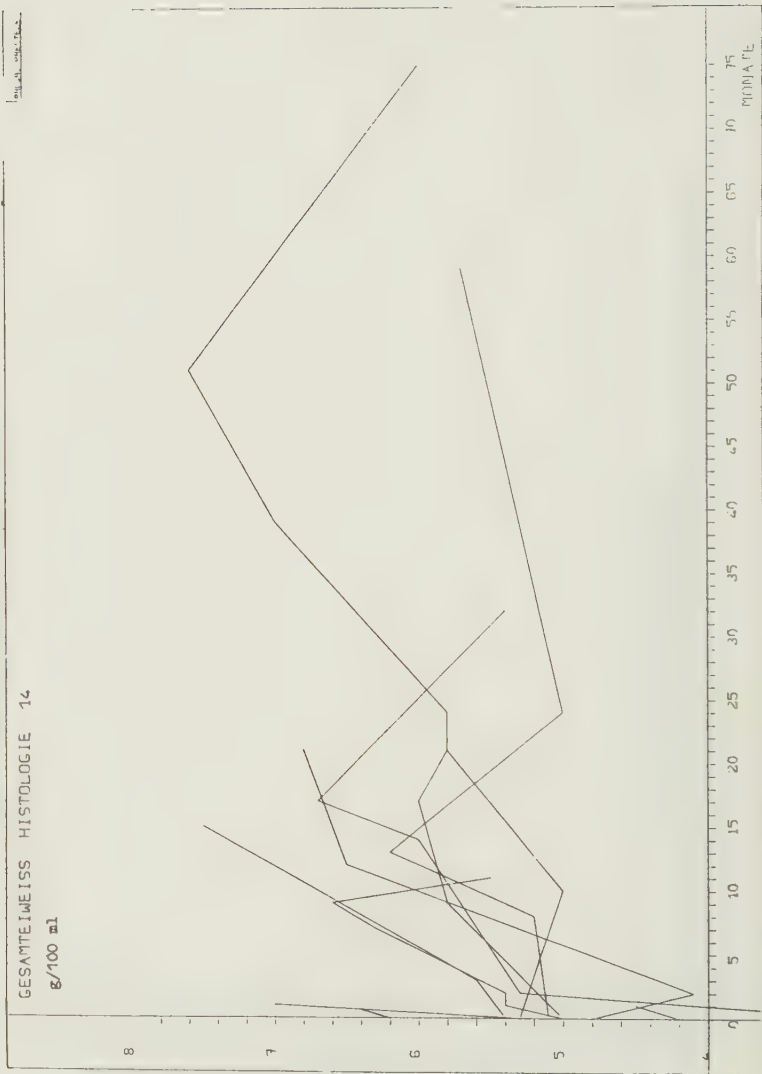


Abb. 43

Gesamteiweiß im Serum bei 10 Patienten mit membrano-proliferativer
Glomerulonephritis unter Therapie



Hämaturie bei 10 Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis unter Therapie

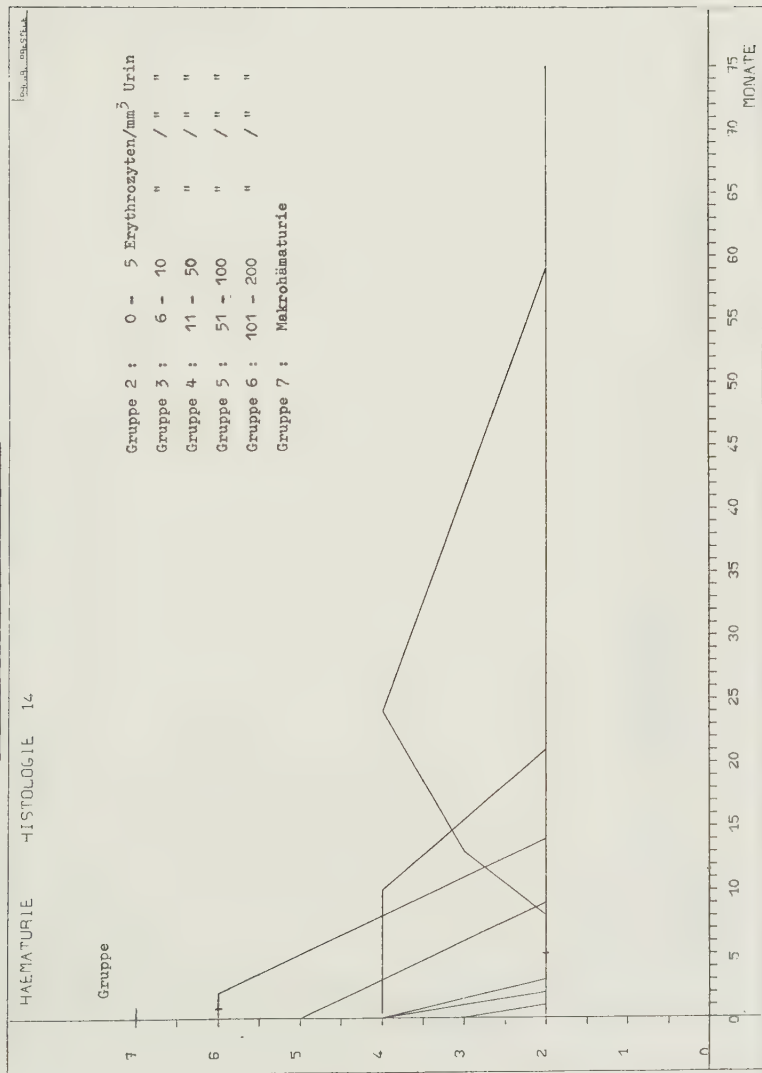


Abb. 45

Komplement (C₃) im Serum bei 10 Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis unter Therapie

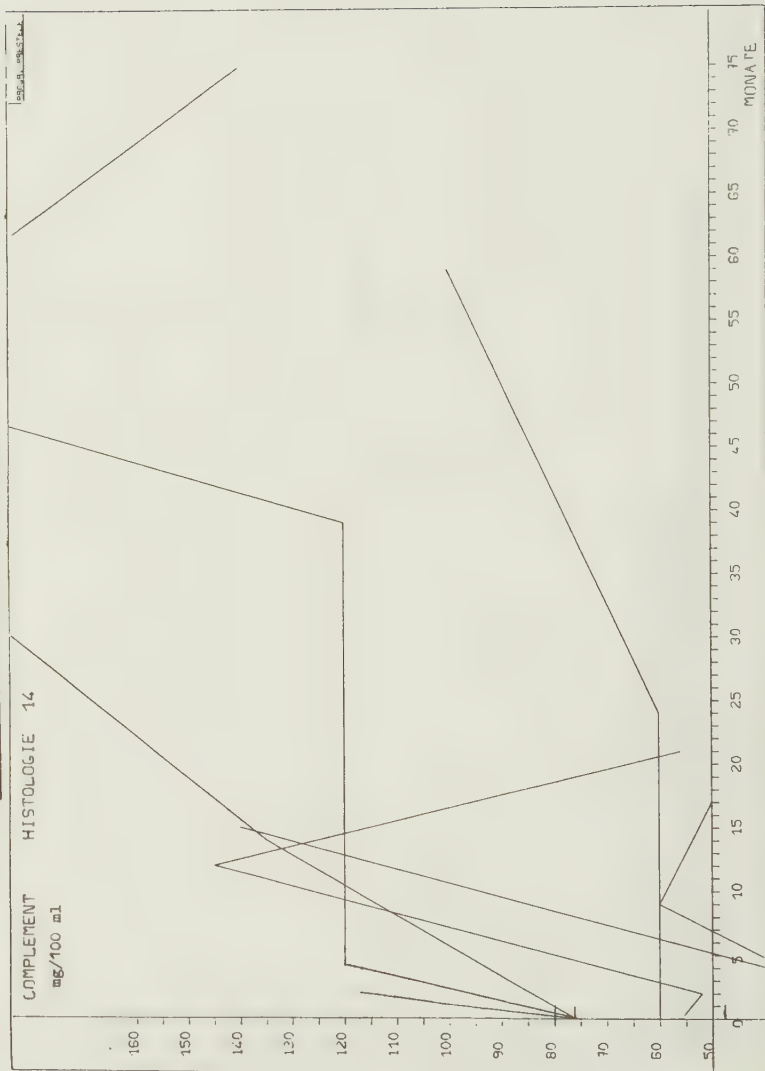


Abb. 46

Kreatinin bei 10 Patienten mit membrano-proliferativer Glomerulonephritis unter Therapie

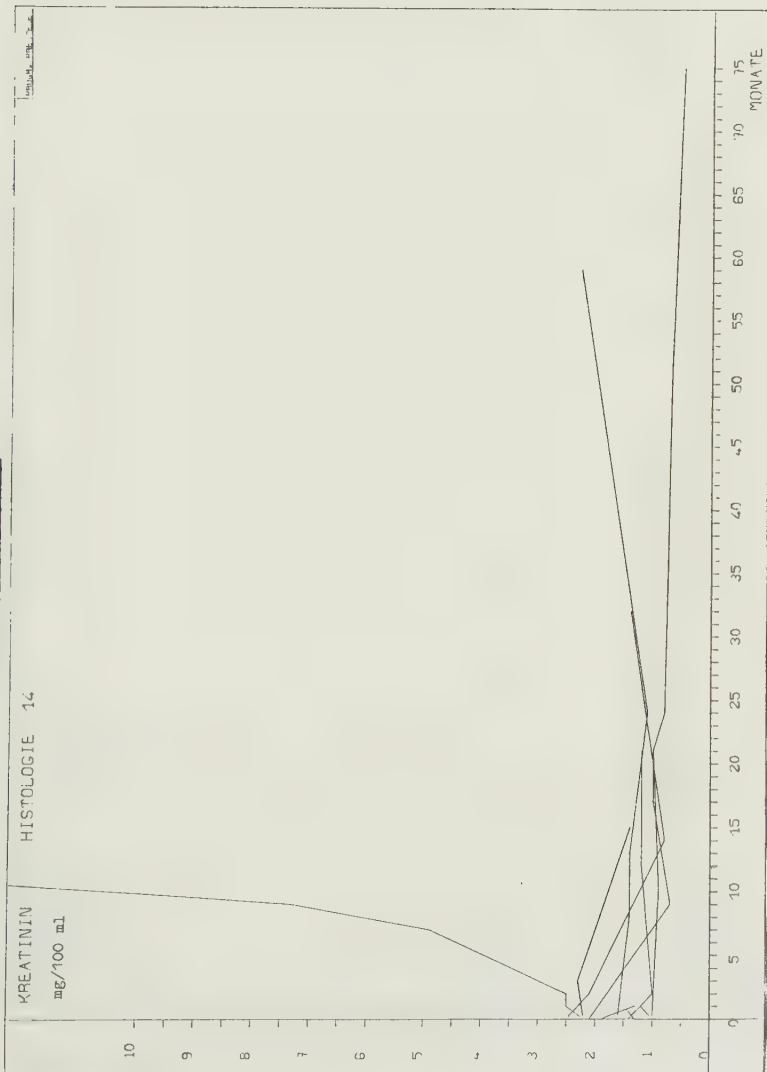


Abb. 47

Diastolischer Blutdruck bei den restlichen Glomerulonephritisformen

(28 Patienten) unter Therapie

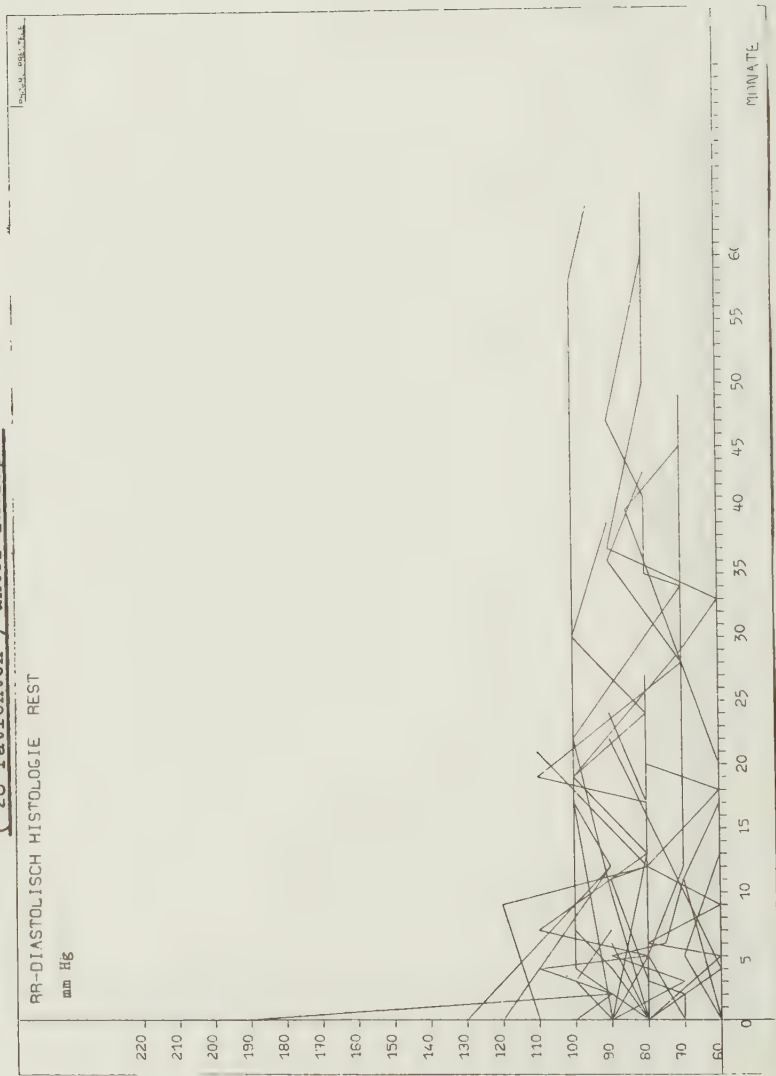
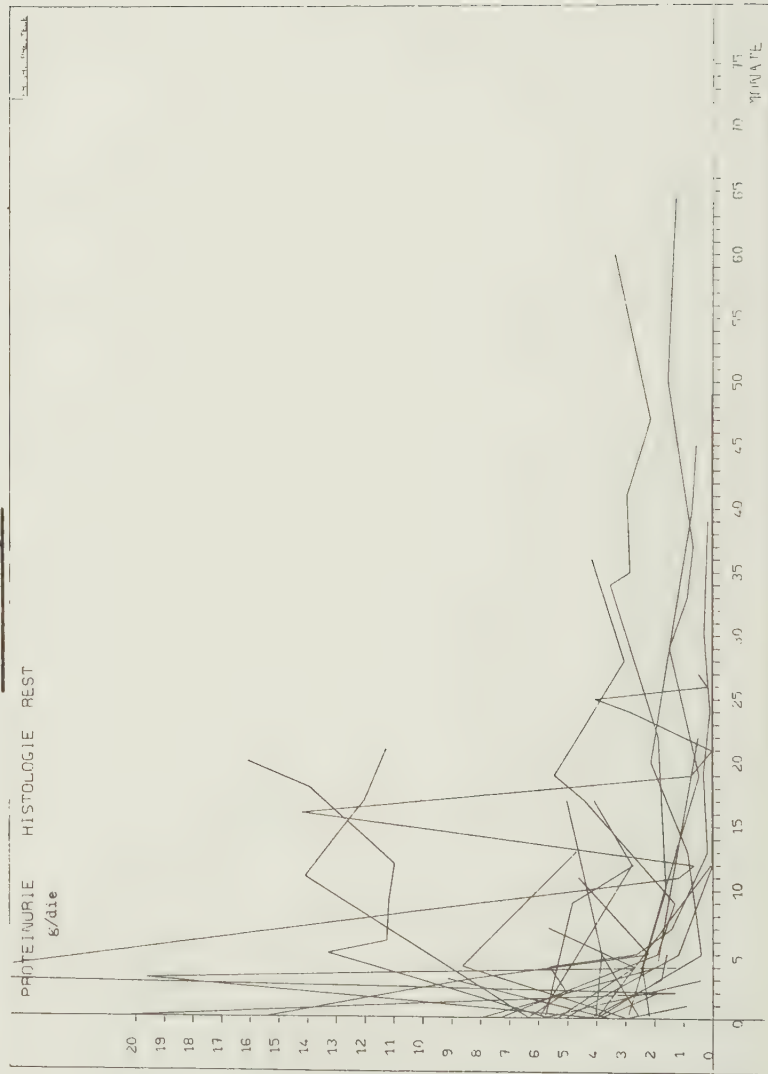
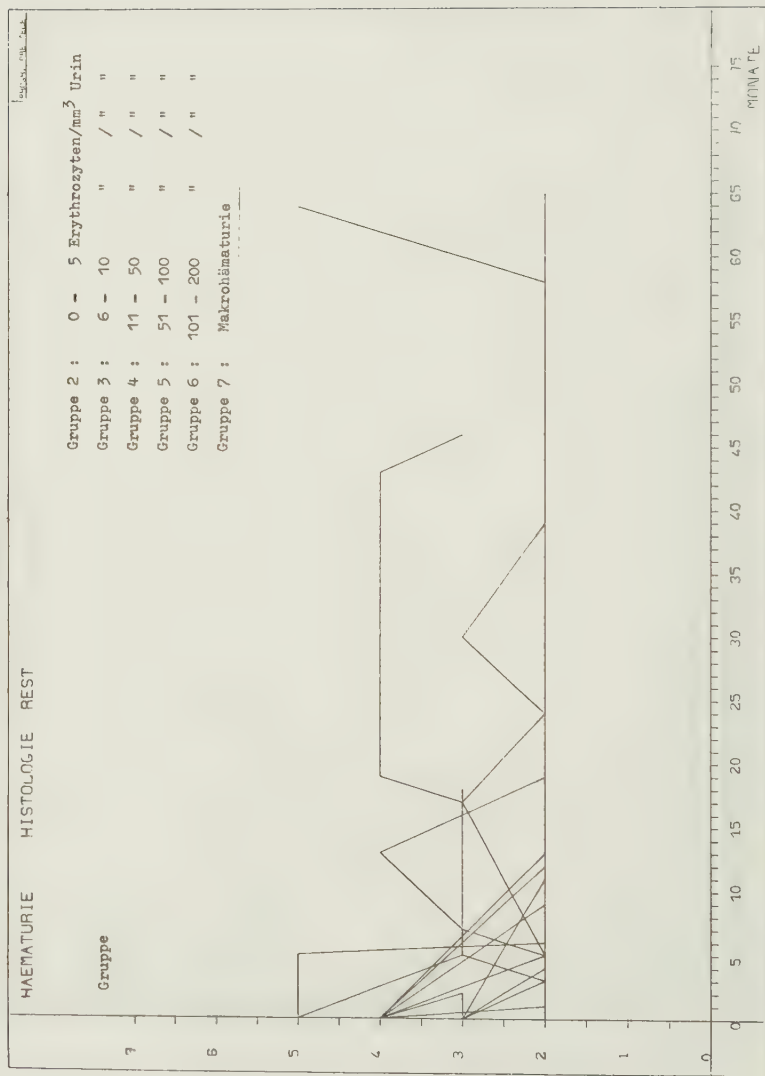


Abb. 49

Proteinurie bei den restlichen Glomerulonephritisformen (28 Patienten)

unter Therapie



Hämaturie bei den restlichen Glomerulonephritisformen (28 Patienten)unter Therapie

Komplement (C₃) im Serum bei den restlichen Glomerulonephritisformen
(28 Patienten) unter Therapie

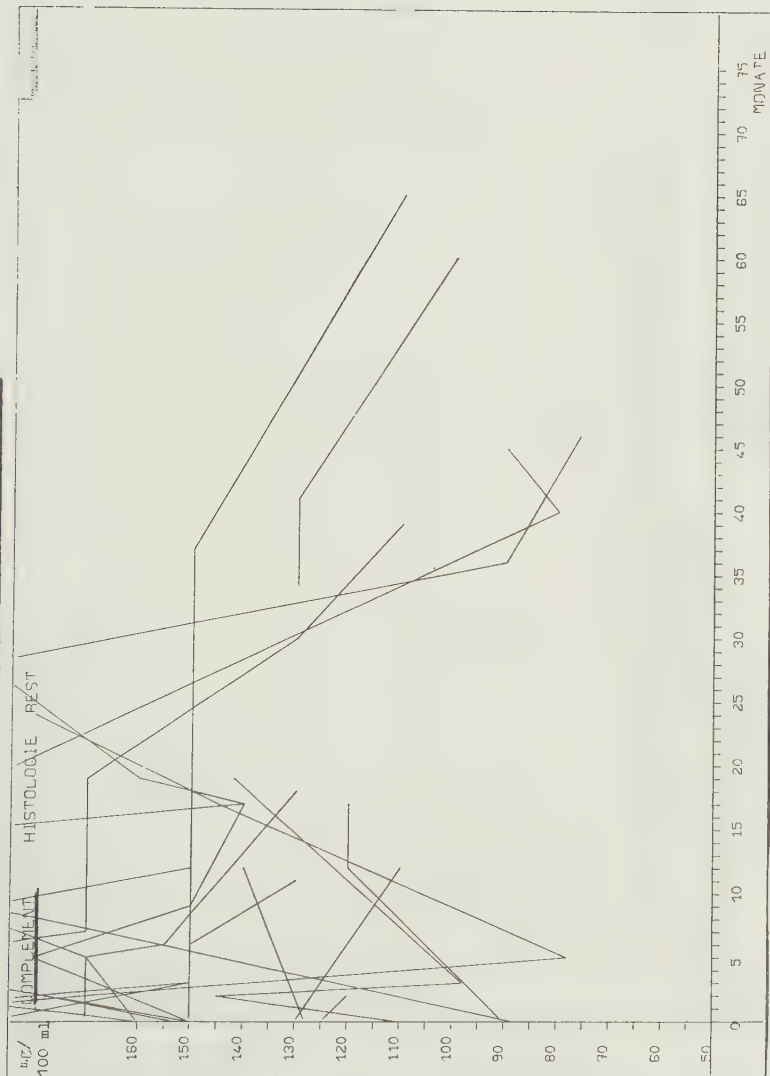
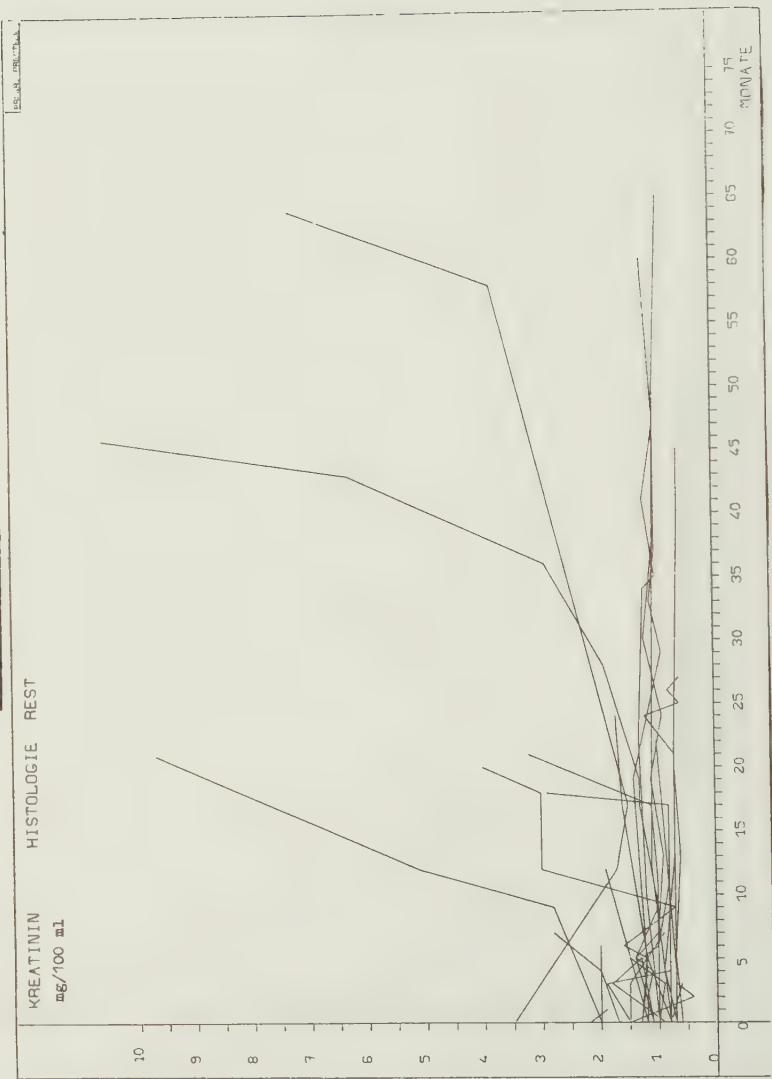


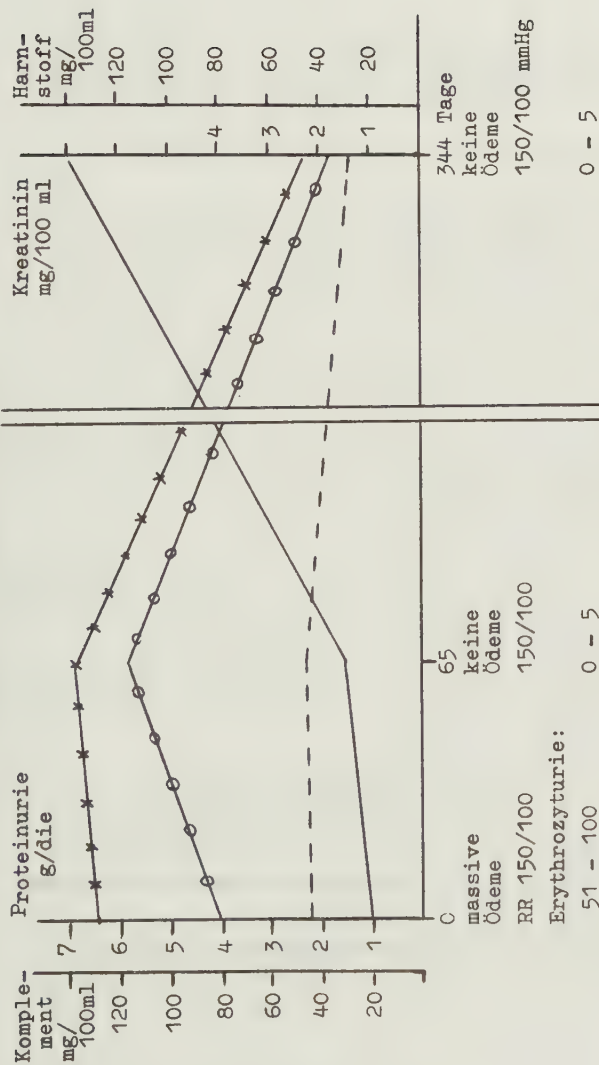
Abb. 53

Kreatinin bei den restlichen Glomerulonephritisformen (28 Patienten)

unter Therapie



Verlauf unter Therapie bei einer 24-jährigen Patientin mit membranproliferativer Glomerulonephritis



* * * Proteinurie
 — — — Komplement
 - - - Kreatinin
 o o o Harnstoff

Indometacin
 Methylprednisolon
 Cyclophosphamid

Abb. 55

Typische immunhistologische Muster bei Glomerulonephritis
mit Nephrotischem Syndrom

(nach Reichel et al 1973, Richet 1974, Stenglein et al 1976)

Histologische Form	Immunhistologisches Bild
Minimalveränderungen	negativer Befund oder schwach lineare Anfärbung der Basalmembran und mesangialer Granula
Perimembranöse Glomerulonephritis	perimembranöse granuläre (perlschnurartige) Ablagerung von IgG und Komplement
Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis	herdförmige Ablagerungen von IgM und Komplement
Membrano-proliferative Glomerulonephritis	Komplementbefund führend; Ablagerungen teilweise linear; Doppelung der Basalmembran; (IgG, IgM)
Mesangial-proliferative Glomerulonephritis	mesangiale Ablagerung in granulärer Form von IgG (IgM, IgA), Komplement, (Fibrinogen) ; <u>IgA - Nephritis</u> : IgA, IgG
Lupus erythematoses - Nephritis	alle Immunglobuline und Komplement; alle immunhistologischen Muster möglich, bevorzugt jedoch membrano-proliferativer und mesangialer Typ
Nierenamyloidose	homogene mesangiale Ablagerungen

Literaturverzeichnis

1. Asamer H., Dittrich P., Lederer B.
Die Bedeutung immunhistologischer Befunde für die nephrologische Diagnostik
Klinische Wochenschrift 47, 759, 1969
2. Baldwin D. et al
The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis
Annals Int. Med. 73, 929, 1970
3. Barnett H.
The natural and treatment history of glomerular diseases in children - What can we learn from international cooperative studies ?
Proc. 6th int. Congr. Nephrol. Florence 1975, 470, Basel 1976
4. Barth W. et al
Primary amyloidosis
Amer. J. Med. 47, 259, 1969
5. Bergstrand A. et al
Idiopathic nephrotic syndrome of childhood: cyclophosphamid induced conversion from steroid refractory to highly steroid sensitive disease
Clinical Nephrology 1, 5, 302, 1973
6. Berkman J., Rifkin H.
Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson): Report of a case
Metabolism 22, 5, 715, 1973
7. Bitter T.
Amyloidose
Ergebn. inn. Med. Kinderheilkunde 19, 51, 1970
8. Black DAK.
Immunosuppressive treatment of glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 151, München 1974
9. Black DAK., Rose G., Brewer DB.
Controlled trial of prednisolone in adult patients with nephrotic syndrome
Brit. Med. J. 3, 421, 1970
10. Bläker F. et al
Immunpathologie glomerulärer Nierenerkrankungen
Nieren und Hochdruckkrankheiten 4, 149, 1973

11. Bläker F.
Langzeitbehandlung nephrotischer Syndrome und chronischer
Glomerulonephritiden im Kindesalter
Monatsschrift für Kinderheilkunde 118, 498, 1970
12. Boesken WH.
Die Pathogenität zirkulierender Antigen - Antikörperkom-
plexe
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 31, München 1974
13. Bohle A.
Pathologische Anatomie der Glomerulonephritiden
Nierenkrankheiten, 239, Stuttgart 1976
14. Bohle A., Fischbach H.
Klassifikation und Prognose der Glomerulonephritis.
Aktuelle Diagnostik von Nierenerkrankungen
6. Freiburger Tagung über Nephrologie 1974, 104, Stuttgart
1974
15. Bohle A. et al
Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis
I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden
Klinische Wochenschrift 47, 733, 1969
16. Brass H.
Die Langzeittherapie der chronischen Glomerulonephritis
ohne Niereninsuffizienz
Deutsche Medizinische Wochenschrift 93, 1967, 1968
17. Buchborn E. et al
Klinische Wertigkeit der Nierenbiopsie bei Glomerulonephritis
6. Symposium Gesellschaft für Nephrologie 10, 371, Wien 1968
18. Cade JR. et al
The effect of long term high dose heparin treatment on
the course of chronic proliferative glomerulonephritis
Nephron 8, 67, 1971
19. Cameron JS.
Nephrotic syndrome
Brit. Med. J. 4, 350, 1970
20. Cameron JS.
Influence of treatment upon the natural history of
glomerulonephritis
Proc. 6th int. Congr. Nephrol. Florence 1975, 492, Basel 1976
21. Cameron JS.
Histology, protein clearance, and response to treatment in
the nephrotic syndrome
Brit. Med. J. 4, 352, 1968

22. Cameron JS. et al
Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent
hypocomplementaemia
Brit. Med. J. 4, 7, 1970
23. Cameron JS. et al
The clinical features and prognosis of patients with
normocomplementemic mesangiocapillary glomerulonephritis
Clinical Nephrology 1, 8, 1973
24. Chiu J., McLaine PN., Drummond KN.
A controlled prospective study of cyclophosphamide in
relapsing corticosteroidresponsive, minimal - lesions
nephrotic syndrome in childhood
The Journal of Pediatrics, 82, 607, 1973
25. Churg J., Habib R., White R.
Pathology of the nephrotic syndrome in children
Lancet, June 20, 1299, 1970
26. Clarkson AR., Robson JS.
The effect of drugs on immunological renal disease.
Drugs affecting kidney function and metabolism
Progr. biochem. pharmacol. 7, 427, Basel 1972
27. Dippel J.
Therapie und Prognose des nephrotischen Syndroms im
Kindesalter
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 4, 154, 1973
28. McDonald J., Murphey AV., Arneil GC.
Long - term assessment of cyclophosphamide therapy for
nephrosis in children
Lancet, October 26, 980, 1974
29. Editorial
Focal glomerulosclerosis
Lancet, August 19, 367, 1972
30. Editorial
Immunosuppression in the nephrotic syndrome
Lancet, November 20, 1121, 1976
31. Ehrenreich T. et al
Treatment of idiopathic membranous nephropathy
New England J. Med. 295, 741, 1976
32. Evans DJ.
Pathogenesis of membranous glomerulonephritis
Lancet, June 8, 1143, 1974

33. Federlin K., Bürkle PA.
Aktuelle Probleme der Autoimmunisierung gegen Nieren
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 19, München 1974
34. Fischbach H.
Korrelation zwischen morphologischem Befund, Differential-
therapie und Prognose der akuten und chronischen Glomerulo-
nephritis
Mitt. klin. Nephrologie 3,4, 1, 77, 1972
35. Franz HE.
Heparin in der Behandlung der Glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 145, München 1974
36. Gessler U.
Zur Therapie der chronischen Glomerulonephritis
Fortschr. Med. 91, 19, 819, 1973
37. Gessler U., Schulz W.
Immunologische Differenzierung und Behandlung der
Glomerulonephritis
Therapiewoche 24, 6, 511, 1974
38. Gessler U., Weidinger H.
Fortschritte in der Therapie der Glomerulonephritis
Therapiewoche 21, 11, 867, 1971
39. Grob PJ.
Heutiger Stand der immunsuppressiven Therapie bei nicht-
neoplastischen Affektionen
Schweiz. med. Wschr. 100, 703, 1970
40. Habib R., Kleinknecht C., Gubler M.
Extramembranous glomerulonephritis in children: report
of 50 cases
The Journal of Pediatrics 82, 5, 754, 1975
41. Habib R., Levy M.
Clinicopathologic correlations in 128 cases of
membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)
Proc. 6th Congr. Nephrol. Florence 1975, 462, Basel 1976
42. Hammer D.
Immunpathogenese der Glomerulonephritis (GN)
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 13, München 1974
43. Hayslett JP. et al
The effect of azathioprine on lupus glomerulonephritis
Medicine 51, 5, 393, 1972

44. Hyman LR., Burkholder PM
Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis
Laboratory Investigations 28, 5, 533, 1973
45. Joppich R.
Das Nephrotische Syndrom im Kindesalter
Medizinische Klinik 69, 128, 1974
46. Kaschak AM.
Die chronische Glomerulonephritis unter besonderer Berücksichtigung der mesangial - proliferativen Glomerulonephritis
Dissertationsschrift, Erlangen-Nürnberg (in Vorbereitung)
47. Kincaid - Smith P.
The Kidney. A clinico - pathological study
Blackwell scientific Publications, Melbourne 1975
48. Kluthe R., Sarre H.
Erkrankungen mit nephrotischem Syndrom
Nierenkrankheiten, 326, Stuttgart 1976
49. Kuhlmann H.
Behandlung der diabetischen Glomerulosklerose (Kimmelstiel - Wilson + Syndrom)
Dtsch. med. Wschr. 101, 1769, 1976
50. Lagrue G., Bariety J.
Primäre Glomerulopathien - Therapie mit Kortikoiden und Zytostatika (Immunsuppressiva)
Münchener Medizinische Wochenschrift 12, 515, 1970
51. Lowenstein L., Gallo G.
Remission of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis
N. Engl. J. Med. 282, 128, 1970
52. Medical Research Council
Controlled trial of azathioprine and prednisolone in chronic renal disease
Brit. Med. J. 2, 239, 1971
53. Mery JP., Boelaert J., Morel - Maroger L.
Serial histology and immunfluorescence in lupus nephritis
Proc. 5th int. Congr. Nephrol. Mexico 1972, 1, 181, Basel 1974
54. Michielsen P, van Damme B., Quintilier H.
Indometacin in the treatment of chronic glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 138, München 1974

55. Michielsen P., Verberckmoes R., Hemerijckx W.
Treatment of chronic glomerulonephritis with indometacin
Proc. 4th int. Congr. Nephrol. Stockholm 1969, 3, 92
Basel 1970
56. Miescher PA.
Immunosuppressive therapy for systemic lupus erythematosus
Proc. 4th int. Congr. Nephrol. Stockholm 1969, 3, 57,
Basel 1970
57. Mukherjee AP.
Combined prednisolone, azathioprine, and cyclophosphamide
treatment for persistent proliferative glomerulonephritis
in adults
Lancet, December 18, 1350, 1971
58. Oechslen D., Kluthe R., Sarre H.
Zur Zytostatikabehandlung des kortikoidresistenten
nephrotischen Syndroms
Arch. klin. Med. 215, 150, 1968
59. Oechslen D., Sarre H.
Therapie des nephrotischen Syndroms
Nierenkrankheiten, 683, Stuttgart 1976
60. Olbing H.
Risikogerechte Behandlung erworbener idiopathischer
nephrotischer Syndrome bei Kindern
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1079, 1973
61. Peters DK., Lachmann PJ.
Immunity deficiency in pathogenesis of glomerulonephritis
Lancet, Januar 24, 58, 1974
62. Pollak VE., Pirani CL., Schwartz FD.
The natural history of the renal manifestations of
systemic lupus erythematosus
J. Lab. Clin. Med. 63, 537, 1964
63. Poser G., Kluthe R., Adler H.
Zur Therapie des nephrotischen Syndroms
Medizinische Klinik 11, 432, 1966
64. Reichel W.
Immunpathogenese und Grundlagen der immunsuppressiven
Therapie bei Glomerulonephritis
Mitt. klin. Nephrologie 3, 4, 1, 1972
65. Reichel W., Bohle A., Scheler F.
Beitrag zur Klinik der Glomerulonephritis
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 5, 209, 1973

66. Renner E.
Die Therapie der chronischen Glomerulonephritis mit
nephrotischer und hypertoner Verlaufsform
Mitt. klin. Nephrologie 3, 4, 1, 1972
67. Renner E. et al
Klinische und prognostische Bedeutung der histologischen
Klassifizierung von Glomerulonephritiden
Klin. Wschr. 47, 14, 752, 1969
68. Richet G.
Korrelation von klinischen, histologischen und immuno-
logischen Befunden bei Glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 79, München 1974
69. Ruley EJ. et al
Hypocomplementemia of membranoproliferative nephritis
The Journal of Clinical Investigations 52, 4, 896, 1973
70. Rumpelt HJ., Thoenes W.
Focal and segmental sclerosing glomerulopathy (-nephritis)
Virchows Arch. Path. Anat. und Histol. 362, 265, 1974
71. Sarre H.
Gefäßerkrankungen der Niere
Nierenkrankheiten, Stuttgart 1976
72. Sarre H.
Chronische Glomerulonephritis
Nierenkrankheiten, 295, Stuttgart 1976
73. Schulz W.
Die chronische Niereninsuffizienz. Verlauf und
Spätkomplikationen
Habilitationsschrift, Erlangen - Nürnberg 1974
74. Schulz W., Gessler U., Hirschmann W.
Klinisch - histologische Korrelation bei immunsuppres-
siver Therapie der Glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 144, München 1974
75. Schulz W. et al
Gerinnungsstörungen beim Nephrotischen Syndrom
6. Symposium der 4. Medizinischen Klinik Nürnberg 1973
München 1974
76. Soothill JF., Barratt TM., McLaine PN.
Controlled studies of the treatment of steroid resistant
and steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome
Proc. 4th int. Congr. Nephrol. Stockholm 1969, 3, 88,
Basel 1970

77. Spitzer A. et al
Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy
in children with nephrotic syndrome
Lancet, August 24, 423, 1974
78. Stenglein B., Thoenes GH.
Immundiagnostik bei Glomerulonephritis
Internist 17, 91, 1976
79. Sterzel RB. et al
Das nephrotische Syndrom beim Erwachsenen
Dtsche.med. Wschr. 100, 887, 1975
80. Stühlinger W., Asamer H., Dittrich R.
Immunsuppressive Therapie mit Azathioprin bei proliferativer und perimembranöser Glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 109, München 1974
81. Taraba I., Nagy Z.
Die Häufigkeit der Glomerulonephritis in Ungarn
1. Donaussymposium für Nephrologie, Linz 1976, Friedberg 1977
82. Thiel G., Brunner F.
Immunsuppressive Therapie bei glomerulonephritischen Erkrankungen
Nieren-und Hochdruckkrankheiten 5, 225, 1973
83. Thiel G., Brunner F.
Kritische Bewertung der immunsuppressiven Therapie von Glomerulonephritiden
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 128, München 1974
84. Thiel G., Koelz A., Brunner F.
Was ist gesichert in der Therapie des nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter?
Internist 17, 612, 1976
85. Thoenes GH.
Immunhistologische Befunde bei Minimalveränderungen und fokal sklerosierender Glomerulopathie mit nephrotischem Syndrom
Klin. Wschr. 52, 371, 1974
86. Thoenes GH.
Immunhistologische Erscheinungsbilder der Glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 46, München 1974
87. Thoenes W.
Pathohistologische Systematik der Glomerulonephritis - unter Berücksichtigung klinischer Aspekte
Nieren-und Hochdruckkrankheiten 5, 199, 1973

88. Thoenes W.
Immunmorphologische Prinzipien und pathohistologische Systematik der Glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 57, München 1974
89. Thoenes W., Rumpelt HJ., Anders D.
Formen der Glomerulonephritis bei nephrotischem Syndrom
Aktuelle Diagnostik von Nierenerkrankungen
6. Freiburger Tagung über Nephrologie 1974, 144, Stuttgart 1974
90. Ueda Y.
Nephrotic syndrom in Japan
Jap. J. Med. 15, 103, 1976
91. Vanrenterghem Y. et al
Does anti-inflammatory drug treatment modify the natural history of proliferative glomerulonephritis?
Proc. 6th int. Congr. Nephrol. Florence 1975, 500, Basel 1976
92. Wardle EN., Menon IS., Rastoge SP.
Study of proteins und fibrinolysis in patients with glomerulonephritis
Brit. Med. J. 2, 260, 1970
93. Warnatz H.
Komplikationen bei immunsuppressiver Therapie
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 194, München 1974
94. Warren EG.
Chlorambucil in steroid-dependent nephrotic syndrome
The Journal of Pediatrics 82, 4, 598, 1973
95. Warren EG., Marker SP., Ingelfinger JR.
Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome
New England J. Med. 295, 746, 1976
96. Wehner H. et al
Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis.
II. Die postakuten und chronischen Glomerulonephritiden
Klin. Wschr. 47, 14, 742, 1969
97. Weingard D. et al
Purinantagonisten bei chronischer Glomerulonephritis
Nephrologie in Klinik und Praxis 1, 101, München 1974
98. Weingard D., Sarre H.
Klinisch - morphologische Korrelation und Prognose der Glomerulonephritisformen
Nierenkrankheiten, 318, Stuttgart 1976

99. Wilmanns W.

Pharmakologie immunsuppressiver Medikamente

Nephrologie ind Klinik und Praxis 1, 85, München 1974

Herrn Priv. - Doz. Dr. W. Schulz, III. Medizinische Klinik Bamberg, danke ich für das Thema der Arbeit und die freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. U. Gessler danke ich für die Möglichkeit, daß ich die Arbeit am Krankengut der IV. Medizinischen Klinik Nürnberg durchführen konnte.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Horbach, Universität Erlangen, für die großzügige Beratung, ebenso Herrn Priv. - Doz. Dr. Hommel für die gewährte Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. W. Thoenes, Universität Mainz, und Herrn Priv. Doz. Dr. G. H. Thoenes, Universität München, für die nochmalige Durchsicht der histologischen bzw. immunhistologischen Präparate.

L e b e n s l a u f

Am 6. März 1950 wurde ich, Gottlieb Merkel, als Sohn des Pfarrers Wilhelm Merkel und seiner Ehefrau Frieda, geb. Holzer, in Beerbach bei Lauf/Pegn. geboren.

Von September 1956 bis Juli 1960 besuchte ich die Volksschule Wendelstein. Im September 1960 trat ich in das Neue Gymnasium Nürnberg ein. Nach Versetzung des Vaters wechselte ich 1966 in das Friedrich - Alexander - Gymnasium Neustadt/Aisch, an dem ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 nahm ich das Medizinstudium an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen auf. 1970 legte ich dort das Vorphysikum, 1972 das Physikum und 1975 das Medizinische Staatsexamen mit Erfolg ab.

Im Oktober 1975 wurde ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Roth angestellt. Nach Erteilung der Approbation begann ich im Oktober 1976 die Weiterbildung zum Facharzt für Chirurgie an der gleichen Klinik.

1976 heiratete ich Lydia Weidinger. 1978 wurde uns eine Tochter geboren.

Vom März 1977 bis Juni 1978 leistete ich meinen Wehrdienst als Arzt bei der Bundeswehr ab. Seither bin ich wieder als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhaus Roth beschäftigt.

